Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrEPKINLY®

epcoritamab pour injection

Solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée

4 mg dans 0,8 mL (5 mg/mL)

epcoritamab injectable

Solution pour injection sous-cutanée

48 mg dans 0,8 mL (60 mg/mL)

Agent antinéoplasique, anticorps bispécifique

EPKINLY, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autres précisions, d'un LDGCB découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LFG3b), récidivants ou réfractaires, après au moins 2 lignes de traitement systémique et qui ont déjà reçu une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie cellulaire CAR-T) ou qui ne peuvent pas recevoir ce traitement,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur EPKINLY, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments.

EPKINLY, indiqué :

- en association avec la lénalidomide et le rituximab pour le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3A et qui ont déjà reçu au moins 1 ligne de traitement systémique,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

Corporation AbbVie

8401, route Transcanadienne

Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'approbation :
2026-09-17

Numéro de contrôle : 307043

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 invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-09
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	2026-09
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2026-09
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-09
4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	2026-09
4 Posologie et administration, 4.5 Dose oubliée	2026-09
7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	2026-09
7 Mises en garde et précautions, Infections graves	2026-09
7 Mises en garde et précautions, Système nerveux	2026-09
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées	2026-09

Table des matières

Certaines sections (telles qu'elles sont indiquées dans la section 2.1 des lignes directrices relatives aux monographies de produits) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : 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 8
Traitement des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire 8
Traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire, en association avec la lénalidomide et le rituximab 9
4.3 Reconstitution 12
4.4 Administration 15
4.5 Dose oubliée 16
Lymphome diffus à grandes cellules B 16
Lymphome folliculaire 17
5 Surdose 18
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 18
7 Mises en garde et précautions 18
Conduite et utilisation de machines 18
Système endocrinien et métabolisme 19
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 19
Système immunitaire 19
Syndrome de libération de cytokines 19
Infections graves 22
Cytopénies 23
Vaccins 23
Système nerveux 23
Fonction rénale 28
Santé reproductive 28
7.1 Populations particulières 28
7.1.1 Grossesse 28
7.1.2 Allaitement 28
7.1.3 Enfants et adolescents 28

7.1.4 Personnes âgées 28
8 Effets indésirables 29
8.1 Aperçu des effets indésirables 29
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 31
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 37
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 38
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 39
9 Interactions médicamenteuses 40
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 40
9.3 Interactions médicament-comportement 40
9.4 Interactions médicament-médicament 40
9.5 Interactions médicament-aliment 40
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 40
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 40
10 Pharmacologie clinique 40
10.1 Mode d'action 40
10.2 Pharmacodynamie 41
10.3 Pharmacocinétique 41
10.4 Immunogénicité 42
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 43
Partie 2 : Renseignements scientifiques 44
13 Renseignements pharmaceutiques 44
14 Études cliniques 45
14.1 Études cliniques par indication 45
Lymphome à grandes cellules B (LGCB) 45
Lymphome folliculaire 47
15 Microbiologie 50
16 Toxicologie non clinique 50
Renseignements destinés aux patient·e·s 52

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

EPKINLY (epcoritamab injectable / epcoritamab pour injection) est indiqué :

- pour le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autres précisions, d'un LDGCB découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LFG3b), récidivants ou réfractaires, après au moins 2 lignes de traitement systémique et qui ont déjà reçu une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie cellulaire CAR-T) ou qui ne peuvent pas recevoir ce traitement;
- en association avec la lénalidomide et le rituximab pour le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3A et qui ont déjà reçu au moins 1 ligne de traitement systémique.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB), aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes.

Chez les patients atteints d'un LF, aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes. Les effets indésirables graves ou mortels survenus en cours de traitement ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes (voir 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

2 Contre-indications

- EPKINLY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, un état qui pourrait être grave ou menacer le pronostic vital, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. Il faut amorcer le traitement en suivant le schéma d'augmentation graduelle de la dose d'EPKINLY afin de réduire le risque d'apparition d'un SLC. Suspendre l'administration d'EPKINLY jusqu'à ce que le SLC se soit résolu, appliquer des mesures de soutien et administrer un traitement au besoin, ou cesser

le traitement de façon définitive selon la sévérité du syndrome (voir 7 Mises en garde et précautions).

- Des cas de **syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices** (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* ou **ICANS**), dont certains ont menacé le pronostic vital et entraîné la mort, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. L'ICANS peut se manifester en concomitance avec un SLC, après la résolution d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Suspendre l'administration d'EPKINLY jusqu'à ce que l'ICANS se soit résolu ou cesser le traitement de façon définitive selon la sévérité du syndrome (voir 7 Mises en garde et précautions).

- Des cas de **leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**, dont certains ont menacé le pronostic vital et entraîné la mort, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. Suspendre l'administration d'EPKINLY si la présence d'une LEMP est soupçonnée, et cesser le traitement de façon définitive si le diagnostic de LEMP est confirmé (voir 7 Mises en garde et précautions).

- Des cas de **lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)**, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients traités par EPKINLY. Dans certains cas, la LHH a été signalée indépendamment d'un SLC (voir 7 Mises en garde et précautions).

  Il faut surveiller les patients atteints d'un LDGCB à proximité d'un établissement de soins de santé pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète d'EPKINLY afin de déceler les signes et les symptômes du SLC et de l'ICANS.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Il faut conseiller les patients au sujet des risques associés au traitement par EPKINLY et leur remettre la carte du patient avant l'administration de la première dose croissante.

- EPKINLY ne doit être administré que sous la supervision d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans le traitement des patients atteints d'un cancer et qui a accès au soutien médical approprié lui permettant de prendre en charge les réactions sévères comme le SLC et l'ICANS.

- EPKINLY ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive.

- EPKINLY ne doit pas être administré aux patients qui ont récemment (au cours des 4 dernières semaines) reçu un vaccin vivant ou vivant atténué (voir 7 Mises en garde et précautions).

- EPKINLY doit être **dilué** avant l'administration de certaines doses (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 4.3 Reconstitution).

Prémédication et prophylaxie

- Un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et contre les infections herpétiques est fortement recommandé pendant le traitement par EPKINLY.

- EPKINLY doit être administré à des patients suffisamment hydratés. La prémédication recommandée pour le SLC est décrite au **Tableau 1**.

Tableau 1. Prémédication pour le SLC chez les patients traités par l'epcoritamab

Cycle	Patients qui doivent recevoir une prémédication	Prémédication[a]	Administration
Cycle 1	Tous	• Dexaméthasone[b] (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent	• De 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'EPKINLY • Et durant 3 jours consécutifs après chaque administration hebdomadaire d'EPKINLY pendant le cycle 1
		• Diphenhydramine (50 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent • Acétaminophène (de 650 à 1 000 mg par voie orale)	• De 30 à 120 minutes avant l'administration d'EPKINLY
À compter du cycle 2	Patients ayant présenté un SLC de grade 2 ou 3[c] après l'administration de la dose précédente	• Dexaméthasone[b] (15 mg par voie orale ou intraveineuse) ou prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent	• De 30 à 120 minutes avant l'administration de la dose suivante d'EPKINLY après la survenue d'un SLC de grade 2 ou 3[c] • Et durant 3 jours consécutifs après l'administration de la dose suivante d'EPKINLY jusqu'à ce que ce dernier soit administré sans qu'un autre SLC de grade 2 ou plus se déclare

Abréviation : SLC = syndrome de libération de cytokines.

a. La prémédication utilisée pour les agents d'association pourrait aussi servir de prémédication pour EPKINLY, à la discrétion du médecin traitant, pourvu que les doses administrées soient au moins équivalentes.
b. La dexaméthasone est le corticostéroïde privilégié pour la prophylaxie du SLC.
c. Le traitement par EPKINLY doit être arrêté définitivement après la survenue d'un SLC de grade 4.

Surveillance

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition possible d'un SLC et d'un ICANS après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles suivants à la discrétion du professionnel de la santé. Il faut informer les patients des signes et des symptômes associés au SLC et à l'ICANS et leur dire de consulter immédiatement un médecin s'ils notent leur apparition (voir 7 Mises en garde et précautions). Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg (jour 15 du cycle 1), les patients atteints d'un LDGCB doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et les symptômes du SLC et de l'ICANS. Une hospitalisation peut également être envisagée. Chez les patients atteints d'un LF, la durée de la surveillance suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg (jour 22 du cycle 1) peut varier en fonction des facteurs de risque de chaque patient (voir 7 Mises en garde et précautions).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

- EPKINLY s'administre par injection sous-cutanée uniquement en cycles de 28 jours selon un schéma commençant par 2 doses croissantes.
- Les patients reçoivent une première dose croissante le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg) et la deuxième dose croissante le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg); ces doses sont préparées à l'aide d'un flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle dont le contenu **doit être dilué** avant l'administration (voir 4.3 Reconstitution et 4.4 Administration).
- La première dose **complète** d'EPKINLY (48 mg) est administrée le jour 15 du cycle 1; cette dose est prélevée dans un flacon d'EPKINLY à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur orange dont le contenu **ne doit pas** être dilué (voir 4.3 Reconstitution et 4.4 Administration).
- L'administration hebdomadaire d'une dose de 48 mg d'EPKINLY, prélevée dans un flacon d'EPKINLY muni d'un capuchon de couleur orange, se poursuit pendant les cycles 2 et 3.
- À compter du cycle 4 et ce, jusqu'au cycle 9 inclusivement, la dose de 48 mg d'EPKINLY est administrée toutes les 2 semaines (jour 1 et jour 15 de chaque cycle).
- À compter du cycle 10, la dose de 48 mg d'EPKINLY est administrée toutes les 4 semaines (jour 1 de chaque cycle de 28 jours).
- EPKINLY doit être administré selon le calendrier ci-dessous jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 2. Calendrier d'administration chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Cycle de traitement[a]	Calendrier d'administration	Jours	Dose d'EPKINLY	
Cycle 1	Toutes les semaines	1	Dose croissante 1	0,16 mg[b]
		8	Dose croissante 2	0,8 mg[b]
		15	1re dose complète	48 mg
		22	Dose complète	48 mg
Cycles 2 et 3	Toutes les semaines	1, 8, 15, 22	Dose complète	48 mg

Cycle de traitement[a]	Calendrier d'administration	Jours	Dose d'EPKINLY	
Cycles 4 à 9	Toutes les 2 semaines	1, 15		48 mg
À partir du cycle 10	Toutes les 4 semaines	1		48 mg
a. Un cycle compte 28 jours. b. Les doses de 0,16 mg et de 0,8 mg sont des doses croissantes. La dose complète est de 48 mg.				

Traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire, en association avec la lénalidomide et le rituximab

- EPKINLY s'administre par injection sous-cutanée uniquement en cycles de 28 jours dans le cadre d'un traitement à durée fixe et selon un schéma posologique commençant par 3 doses croissantes. L'administration se poursuit durant 12 cycles au total ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, selon la première de ces éventualités.
- Les patients reçoivent une première dose croissante le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg), la deuxième dose croissante le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg) et la troisième dose croissante le jour 15 du cycle 1 (3 mg); ces doses sont préparées à l'aide d'un flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle. Pour les doses croissantes 1 et 2, le contenu du flacon **doit être dilué** avant l'administration, tandis que pour la dose croissante 3, il **ne doit pas** être dilué (voir 4.3 Reconstitution et 4.4 Administration).
- La première dose **complète** d'EPKINLY (48 mg) est administrée le jour 22 du cycle 1; cette dose est prélevée dans un flacon d'EPKINLY à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur orange dont le contenu **ne doit pas** être dilué (voir 4.3 Reconstitution et 4.4 Administration).
- L'administration hebdomadaire d'une dose de 48 mg d'EPKINLY, prélevée dans un flacon d'EPKINLY muni d'un capuchon de couleur orange, se poursuit pendant les cycles 2 et 3.
- À compter du cycle 4, et ce, jusqu'au cycle 12 inclusivement, la dose de 48 mg d'EPKINLY est administrée toutes les 4 semaines (jour 1 de chaque cycle de 28 jours).
- Administrer la lénalidomide par voie orale à raison de 20 mg 1 fois par jour (du jour 1 au jour 21) pendant les cycles 1 à 12, et le rituximab par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m^2 toutes les semaines pendant le cycle 1 (les jours 1, 8, 15 et 22), puis toutes les 4 semaines pendant les cycles 2 à 5 (le jour 1). Les jours où la lénalidomide et le rituximab sont administrés en concomitance, envisager de les administrer avant EPKINLY. Il faut réduire la dose de lénalidomide chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir 14.1 Études cliniques par indication, Lymphome folliculaire).

Tableau 3. Calendrier d'administration chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire, en association avec la lénalidomide et le rituximab

Cycle de traitement[a]	Calendrier d'administration	Jours	Dose d'EPKINLY	
Cycle 1	Toutes les semaines	1	Dose croissante 1	0,16 mg[b]
		8	Dose croissante 2	0,8 mg[b]
		15	Dose croissante 3	3 mg[b]
		22	1re dose complète	48 mg

Cycle de traitement[a]	Calendrier d'administration	Jours	Dose d'EPKINLY	
Cycles 2 et 3	Toutes les semaines	1, 8, 15, 22	Dose complète	48 mg
Cycles 4 à 12	Toutes les 4 semaines	1		48 mg
a. Un cycle compte 28 jours. b. Les doses de 0,16 mg, de 0,8 mg et de 3 mg sont des doses croissantes. La dose complète est de 48 mg.				

Tableau 4. Modifications de la dose recommandées en raison d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Action
SLC, y compris la LHH (voir 7 Mises en garde et précautions)	Grades 1 à 3	• Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution du SLC ou de la LHH. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 4	• Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.
ICANS (voir 7 Mises en garde et précautions)	Grades 1 et 2	• Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution de l'ICANS. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 3	• Premier épisode : Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution complète du syndrome. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement. • Second épisode : Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.
	Grade 4	• Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.

Effet indésirable	Sévérité	Action
Infections[1] (voir 7 Mises en garde et précautions)	Grades 1 à 3	• Suspendre le traitement par EPKINLY chez les patients atteints d'une infection évolutive jusqu'à la résolution complète de l'infection. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 4	• Envisager d'arrêter définitivement le traitement par EPKINLY. • Si le traitement par EPKINLY est repris après la résolution complète des symptômes, voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
LEMP	Tous grades confondus	• Si des symptômes neurologiques évoquant la LEMP se présentent pendant le traitement par EPKINLY, il faut suspendre l'administration du médicament et amorcer les mesures diagnostiques appropriées. • Cesser le traitement par EPKINLY si le diagnostic de LEMP est confirmé.
Neutropénie ou neutropénie fébrile[1] (voir 8 Effets indésirables)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9$/L	• Envisager l'administration d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit supérieur ou égal à $0,5 \times 10^9$/L. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
Thrombocytopénie[1] (voir 8 Effets indésirables)	Nombre de plaquettes inférieur à 50×10^9/L	• Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à 50×10^9/L. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
Autres effets indésirables[1] (voir 8 Effets indésirables)	Grade 3 ou plus	• Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que la toxicité passe à un grade ≤ 1. • Dans le cas d'effets associés à des conséquences graves, envisager l'arrêt définitif du traitement.

Effet indésirable	Sévérité	Action
Abréviations : SLC : syndrome de libération de cytokines; LHH : lymphohistiocytose hémophagocytaire; ICANS : *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive. Grades du SLC et de l'ICANS d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). 1. D'après la version 5.0 des critères NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).		

Posologie dans les populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans)

EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose d'EPKINLY en fonction de l'âge n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY, et aucune recommandation quant à la dose ne peut être formulée pour ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY, et aucune recommandation quant à la dose ne peut être formulée pour ces patients.

4.3 Reconstitution

Préparation de la dose

Avant de préparer EPKINLY, lire attentivement la section qui suit dans son intégralité. EPKINLY doit être **dilué** avant l'administration de certaines doses.

Il convient d'utiliser des techniques aseptiques pour préparer EPKINLY. Il NE FAUT PAS filtrer la solution diluée, car cela pourrait entraîner une perte de l'ingrédient actif.

Le tableau qui suit décrit le matériel nécessaire à la préparation des doses croissantes.

Tableau 5. Matériel nécessaire pour la préparation des doses croissantes

Matériel nécessaire	
Dose croissante 1 (0,16 mg)	**Dose croissante 2 (0,8 mg)**
Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**	Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**
Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
2 flacons stériles vides de 10 à 20 mL	1 flacon stérile vide de 10 à 20 mL
Tailles de seringues recommandées : • 2 seringues de 1 mL • 1 seringue de 3 mL • 1 seringue de 5 mL • 1 seringue de 10 mL	Tailles de seringues recommandées : • 2 seringues de 1 mL • 1 seringue de 5 mL

Directives de préparation de la **dose croissante 1** (0,16 mg) – (*2 dilutions requises)*

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY
   a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.
   b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.
   c) Faire tourner doucement le flacon.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

2) Procéder à la 1re dilution
   a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution A** ».
   b) À l'aide d'une seringue de 1 mL, transférer **0,8 mL d'EPKINLY** dans le flacon appelé **Dilution A**.
   c) À l'aide d'une seringue de 5 mL, transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution A**.
   d) Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution A** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette 1re dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,8 mg/mL.

3) Procéder à la 2e dilution
   a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution B** ».
   b) À l'aide d'une seringue de 3 mL, transférer **2,0 mL de la solution** contenue dans le flacon appelé **Dilution A** vers le flacon appelé **Dilution B**. Le flacon appelé **Dilution A** ne sera plus utilisé.
   c) À l'aide d'une seringue de 10 mL, transférer **8,0 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution B**.
   d) Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution B** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette 2e dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,16 mg/mL.

4) Prélever la dose
   a) À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever **1 mL d'EPKINLY** à partir du flacon appelé **Dilution B**.

5) Étiqueter la seringue
Étiqueter la seringue en indiquant 0,16 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Utiliser EPKINLY immédiatement après avoir préparé la solution ou conserver la solution contenue dans la seringue au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

Directives de préparation de la **dose croissante 2** (0,8 mg) – (*1 dilution requise)*

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY
   a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.
   b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.
   c) Faire tourner doucement le flacon.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

2) Procéder à la dilution
   a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution A** ».
   b) Transférer **0,8 mL d'EPKINLY** dans le flacon appelé **Dilution A**.
   c) Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution A**.
   d) Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution A** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 2, la concentration est de 0,8 mg/mL.

3) Prélever la dose
   a) À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever **1 mL d'EPKINLY** à partir du flacon appelé **Dilution A**.

4) Étiqueter la seringue
Étiqueter la seringue en indiquant 0,8 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Utiliser EPKINLY immédiatement après avoir préparé la solution ou conserver la solution contenue dans la seringue au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation (voir 11 Conservation, stabilité et mise au rebut).

Directives de préparation de la **dose croissante 3** (3 mg) – (*Aucune dilution nécessaire*)

La 3e dose croissante d'EPKINLY (3 mg) est requise pour les patients atteints d'un LF seulement (voir 4 Posologie et administration).

1) Préparer le flacon d'EPKINLY
   a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.

b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure. c) Faire tourner doucement le flacon. **NE PAS** retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.
2) Prélever la dose Prélever 0,6 mL d'EPKINLY dans une seringue.
3) Étiqueter la seringue Étiqueter la seringue en indiquant 3 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Directives de préparation de la **dose complète de 48 mg** – (*Aucune dilution nécessaire*)

Le flacon d'EPKINLY à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) contient une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **injectable**) à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur orange**. **b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.** c) Faire tourner doucement le flacon d'EPKINLY. **NE PAS** retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.
2) Prélever la dose Prélever **0,8 mL d'EPKINLY** dans une seringue.
3) Étiqueter la seringue Étiqueter la seringue en indiquant 48 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

4.4 Administration

EPKINLY doit être administré par injection sous-cutanée par un professionnel de la santé. Chaque flacon d'EPKINLY est destiné à la préparation d'une seule dose.

EPKINLY s'administre en cycles de 28 jours, conformément au calendrier d'administration décrit à la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

Avant l'administration, il faut inspecter visuellement EPKINLY afin de détecter toute particule en suspension ou toute coloration anormale.

Point d'administration

L'injection doit être pratiquée de préférence dans le bas de l'abdomen ou dans la cuisse. Il est recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit, surtout durant la période d'administration hebdomadaire (cycles 1 à 3).

4.5 Dose oubliée

Tableau 6. Recommandations quant à la reprise du traitement par EPKINLY après l'administration tardive d'une dose

Lymphome diffus à grandes cellules B

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Action – Dose(s) suivante(s)[a]
0,16 mg le jour 1 du cycle 1	Plus de 8 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
0,8 mg le jour 8 du cycle 1	14 jours ou moins	Administrer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 14 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
À partir de la dose de 48 mg administrée le jour 15 du cycle 1	6 semaines ou moins	Administrer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 6 semaines	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.

a. Administrer la médication préalable au traitement avant la dose d'EPKINLY et assurer la surveillance appropriée des patients (voir 4 Posologie et administration).

Lymphome folliculaire

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Action – Dose(s) suivante(s)[a]
0,16 mg le jour 1 du cycle 1	Plus de 8 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg. Une semaine plus tard, passer à la dose de 0,8 mg, puis à la dose de 3 mg la semaine suivante, et enfin à la dose complète de 48 mg la semaine qui suit. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
0,8 mg le jour 8 du cycle 1	Plus de 8 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg. Une semaine plus tard, passer à la dose de 0,8 mg, puis à la dose de 3 mg la semaine suivante, et enfin à la dose complète de 48 mg la semaine qui suit. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
3 mg le jour 15 du cycle 1	14 jours ou moins	Administrer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 14 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg. Une semaine plus tard, passer à la dose de 0,8 mg, puis à la dose de 3 mg la semaine suivante, et enfin à la dose complète de 48 mg la semaine qui suit. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
À partir de la dose de 48 mg administrée le jour 22 du cycle 1	6 semaines ou moins	Administrer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 6 semaines	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg. Une semaine plus tard, passer à la dose de 0,8 mg, puis à la dose de 3 mg la semaine suivante, et enfin à la dose complète de 48 mg la semaine qui suit. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.

a. Administrer la médication préalable au traitement avant la dose d'EPKINLY et assurer la surveillance appropriée des patients (voir 4 Posologie et administration).

5 Surdose

En cas de surdosage, surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable chez le patient et administrer le traitement de soutien approprié.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 7. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
sous-cutanée	solution concentrée à diluer pour injection / 5 mg/mL 4 mg d'epcoritamab dans 0,8 mL de solution	acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, D-sorbitol et eau pour injections
sous-cutanée	solution pour injection / 60 mg/mL 48 mg d'epcoritamab dans 0,8 mL de solution	acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, D-sorbitol et eau pour injections

Description

EPKINLY en solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée (4 mg [5 mg/mL]) et EPKINLY en solution pour injection sous-cutanée (48 mg [60 mg/mL]) sont des solutions stériles, sans agent de conservation, limpides à légèrement opalescentes, incolores à jaunâtres, pratiquement exemptes de particules visibles, offertes en flacons de verre et présentées comme suit :

- 4 mg dans 0,8 mL (5 mg/mL) dans 1 flacon à dose unique, à diluer avant utilisation pour les doses croissantes 1 et 2;
- 48 mg dans 0,8 mL (60 mg/mL) dans 1 flacon à dose unique.

Le bouchon du flacon ne contient pas de caoutchouc naturel ou latex (il est en caoutchouc bromobutyle).

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Conduite et utilisation de machines

EPKINLY pourrait avoir un effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Il convient de dire aux patients qui présentent des symptômes qui pourraient rendre difficile la réalisation de ces activités (p. ex. symptômes du SLC ou de l'ICANS tels que pyrexie, tachycardie,

hypotension, frissons, hypoxie et baisse du niveau de conscience) de ne pas conduire un véhicule ou utiliser des machines jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez des patients traités par EPKINLY (voir 8 Effets indésirables). Il est recommandé que les patients présentant un risque accru de SLT aient recours à l'hydratation et qu'ils reçoivent un traitement prophylactique par un antihyperuricémique. Il faut surveiller les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'un SLT, particulièrement les patients ayant une charge tumorale élevée ou des tumeurs à prolifération rapide, ainsi que ceux présentant une diminution de la fonction rénale. Il faut surveiller les paramètres biochimiques du sang et corriger les anomalies sans délai.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité d'EPKINLY chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave n'ont pas été évaluées (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines

Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC), un état qui peut menacer le pronostic vital et entraîner la mort, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce syndrome comprennent la pyrexie, l'hypotension et l'hypoxie. Les frissons, la tachycardie, les céphalées et la dyspnée comptent parmi d'autres signes et symptômes observés chez plus de 2 patients.

Chez les patients atteints d'un LGCB ayant participé à l'étude EPCORE NHL-1, le temps médian écoulé avant l'apparition du syndrome à compter de la dernière dose d'EPKINLY administrée a été de 2 jours (plage de 1 à 11 jours). Le temps médian écoulé avant l'apparition suivant l'administration de la première dose complète a été de 20,6 heures (plage de 0,2 à 7 jours). La plupart des cas de SLC ont été observés durant le cycle 1, en relation avec la première dose complète d'EPKINLY. La durée médiane du syndrome a été de 3 jours (plage de 1 à 27 jours). Il convient d'administrer un traitement prophylactique, y compris des corticostéroïdes, pour réduire le risque de SLC (voir 4 Posologie et administration). En plus des corticostéroïdes, le tocilizumab a été utilisé pour prendre en charge le SLC chez 15 % des patients.

Chez les patients atteints d'un LF et ayant reçu EPKINLY dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1 selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab, le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC à compter de la dernière dose d'EPKINLY administrée, toutes doses confondues, a été de 78 heures (plage de 0,2 à 12 jours). Le temps médian écoulé avant l'apparition suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg a été de 41 heures (plage de 0,3 à 12 jours). La durée médiane du SLC a été de 2 jours (plage de 0,1 à 26 jours).

Il convient de surveiller la survenue d'un SLC après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles suivants à la discrétion du professionnel de la santé. Dès les premiers signes ou symptômes, il faut instaurer un traitement de soutien par le tocilizumab et (ou) des corticostéroïdes selon les lignes directrices de l'établissement, en tenant compte des recommandations figurant au **Tableau 8**. Il faut informer les patients des signes et symptômes associés au SLC et leur dire de communiquer avec leur professionnel de la santé et d'obtenir une assistance médicale immédiate s'ils notent leur apparition.

Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg, les patients atteints d'un LDGCB doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et les symptômes du SLC. Une hospitalisation peut également être envisagée. Chez les patients atteints d'un LF, la durée de la surveillance suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg (jour 22 du cycle 1) peut varier en fonction des facteurs de risque de chaque patient.

La prise en charge du SLC pourrait nécessiter le report ou l'arrêt du traitement par EPKINLY selon la gravité du syndrome, conformément aux recommandations présentées au **Tableau 8**. Les patients qui présentent un SLC doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente durant la prochaine administration prévue d'EPKINLY. Suspendre ou arrêter le traitement par EPKINLY selon les directives figurant au **Tableau 4** (voir 4 Posologie et administration).

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients traités par EPKINLY. Dans certains cas, la LHH a été signalée indépendamment d'un SLC. Ce trouble doit être envisagé lorsque le SLC a une présentation atypique ou ne répond pas au traitement et (ou) lorsque les manifestations cliniques de la LHH sont présentes, comme une fièvre prolongée, une cytopénie, une hyperferritinémie, une coagulopathie et une élévation des enzymes hépatiques. Si une LHH est soupçonnée, il faut suspendre le traitement par EPKINLY et amorcer le traitement de la LHH, conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur.

Tableau 8. Grades du SLC et prise en charge dans le cadre des études cliniques sur EPKINLY[a]

Grade	Traitement recommandé
Grade 1 • Fièvre (température ≥ 38 °C) sans hypotension ni hypoxie	**Traitement par des anticytokines** Envisager un traitement par des anticytokines dans certains cas (p. ex. âge avancé, charge tumorale élevée, présence de cellules tumorales dans la circulation, fièvre réfractaire aux antipyrétiques) : tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures. En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le **Tableau 9**.

Grade	Traitement recommandé
	Corticostéroïdes Envisager la dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par jour (ou l'équivalent). En cas d'ICANS concomitant, l'instauration d'une corticothérapie est fortement recommandée.
Grade 2[b] • Fièvre (température ≥ 38 °C) **ET** • Hypotension ne nécessitant pas la prise de vasopresseurs **ET (OU)** • Hypoxie nécessitant le recours à une oxygénothérapie à faible débit (≤ 6 L/minute) au moyen d'une canule nasale ou d'un jet d'oxygène dirigé (« *blow-by* »)	**Traitement par des anticytokines** Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures. Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines. En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le **Tableau 9**. **Corticostéroïdes** Envisager la dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par jour (ou l'équivalent). En cas d'ICANS concomitant, l'instauration d'une corticothérapie est fortement recommandée.
Grade 3[b] • Fièvre (température ≥ 38 °C) **ET** • Hypotension nécessitant la prise de 1 vasopresseur, avec ou sans vasopressine **ET (OU)** • Hypoxi**e** nécessitant le recours à une oxygénothérapie à débit élevé (> 6 L/minute) au moyen d'une canule nasale, d'un masque facial, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi	**Traitement par des anticytokines** Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures. Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines. En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra).

Grade	Traitement recommandé
	Voir le **Tableau 9**. **Corticostéroïdes** Dexaméthasone (p. ex. 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.
Grade 4 • Fièvre (température ≥ 38 °C) **ET** • Hypotension nécessitant la prise d'au moins 2 vasopresseurs (excluant la vasopressine) **ET (OU)** • Hypoxi**e** nécessitant une ventilation en pression positive (p. ex. ventilation en pression positive continue, ventilation en pression positive à 2 niveaux, intubation et ventilation mécanique)	**Traitement par des anticytokines** Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures. Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines. En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le **Tableau 9**. **Corticostéroïdes** Dexaméthasone (p. ex. 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.
Abréviations : SLC = syndrome de libération de cytokines; i.v. = intraveineux; ICANS = *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices). Grades du SLC d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). a. Les recommandations décrivent la prise en charge du SLC dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1. Traiter le SLC conformément aux lignes directrices de l'établissement. b. Lorsqu'un SLC de grade 2 ou 3 est survenu à compter de la deuxième dose complète dans les études cliniques, un traitement prophylactique a été administré avec chaque dose subséquente jusqu'à ce qu'EPKINLY soit administré sans qu'un autre SLC (tous grades confondus) se déclare.	

Infections graves

Le traitement par EPKINLY augmente le risque d'infections. Des infections graves, dont des infections mortelles, des infections par des agents pathogènes opportunistes et des cas de réactivation virale, ont été observés chez des patients traités par EPKINLY dans le cadre des études cliniques. Les types d'infections graves le plus fréquemment observés avec EPKINLY ont été la pneumonie, la sepsie, la COVID-19, la pneumonie associée à la COVID-19, la cellulite, la bactériémie, le choc septique et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont également été signalés chez des patients traités par EPKINLY. Il faut surveiller le taux d'immunoglobulines pendant le traitement par EPKINLY et administrer une immunoglobuline par voie sous-cutanée ou intraveineuse si l'état clinique le justifie. Il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter les infections et administrer des antimicrobiens, y compris une prophylaxie antivirale ou antibiotique, selon les lignes directrices de l'établissement.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains mortels, ont été signalés chez des patients traités par EPKINLY. Si des symptômes neurologiques évoquant la LEMP se présentent pendant le traitement par EPKINLY, il faut suspendre l'administration d'EPKINLY et amorcer les mesures diagnostiques appropriées. Il convient de cesser le traitement par EPKINLY si le diagnostic de LEMP est confirmé.

L'administration d'EPKINLY aux patients présentant une infection générale évolutive cliniquement importante doit être évitée. Il faut administrer au besoin des antimicrobiens à titre prophylactique et envisager des épreuves de surveillance pour déceler toute réactivation durant le traitement par EPKINLY (voir 4 Posologie et administration). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance, avant et pendant le traitement, visant à déceler les signes et symptômes d'une infection et recevoir un traitement conforme à la pratique et aux lignes directrices standards/régionales.

Cytopénies

EPKINLY peut causer des cytopénies graves ou sévères, notamment une neutropénie, une lymphopénie, une anémie et une thrombocytopénie (voir 8 Effets indésirables).

Il faut surveiller les résultats de la formule sanguine complète tout au long du traitement. Selon la sévérité des cytopénies, interrompre le traitement par EPKINLY ou l'arrêter définitivement (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Envisager l'administration d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) en prophylaxie, s'il y a lieu.

Vaccins

Les patients qui avaient reçu des vaccins vivants ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY. L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas autorisée pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement par EPKINLY ou à un quelconque moment pendant ce dernier.

Système nerveux

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

Des cas de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), dont un cas mortel, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. L'ICANS, un événement neurologique grave ou menaçant le pronostic vital, peut se manifester par une aphasie, une altération de l'état de conscience, une détérioration des capacités cognitives, une faiblesse motrice, des convulsions et un œdème cérébral.

Chez les patients atteints d'un LGCB ayant participé à l'étude EPCORE NHL-1, le temps médian écoulé avant l'apparition de l'ICANS à compter du début du traitement par EPKINLY (jour 1 du cycle 1) a été de 16,5 jours (plage de 8 à 141 jours). La majorité des cas sont survenus pendant le cycle 1 du traitement

par EPKINLY, mais certains ont été d'apparition tardive. La durée médiane du syndrome a été de 5 jours (plage de 1 à 9 jours). L'ICANS peut se manifester parallèlement au SLC, après la résolution ou en l'absence de ce dernier.

Il convient de surveiller les patients à la recherche des signes et des symptômes d'un ICANS après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles suivants à la discrétion du professionnel de la santé. Dès les premiers signes et symptômes, il faut amorcer l'administration de corticostéroïdes et d'anticonvulsivants non sédatifs, selon les lignes directrices de l'établissement, en tenant compte des recommandations figurant au **Tableau 9**. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg, les patients atteints d'un LDGCB doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et les symptômes de l'ICANS. Une hospitalisation peut également être envisagée. Chez les patients atteints d'un LF, la durée de la surveillance suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg (jour 22 du cycle 1) peut varier en fonction des facteurs de risque de chaque patient.

Il faut informer les patients des signes et symptômes associés à l'ICANS et leur préciser que leur apparition peut être tardive. Il faut également leur dire de communiquer avec leur professionnel de la santé et d'obtenir une assistance médicale immédiate dès l'apparition des signes ou symptômes, lesquels peuvent se manifester à n'importe quel moment. Il faut reporter ou arrêter le traitement par EPKINLY, selon les recommandations figurant au **Tableau 4** (voir 4 Posologie et administration).

Tableau 9. Grades de l'ICANS et prise en charge dans le cadre des études cliniques sur EPKINLY[1]

Grade[a]	Traitement recommandé
Grade 1 Score ICE[c] de 7 à 9[b] **OU** diminution du niveau de conscience[b] : réveil spontané	Dexaméthasone à raison de 10 mg par voie i.v. toutes les 12 heures Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la disparition du syndrome. <u>Traitement par des anticytokines</u> *Absence de SLC concomitant :* Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé. *Présence d'un SLC concomitant :* Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible. • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes

Grade[a]	Traitement recommandé
	sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.
Grade 2 Score ICE[c] de 3 à 6 **OU** diminution du niveau de conscience[b] : réveil en réaction à la voix	Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 12 heures Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la disparition du syndrome. <u>Traitement par des anticytokines</u> *Absence de SLC concomitant :* Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé. *Présence d'un SLC concomitant :* Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible. • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.

Grade[a]	Traitement recommandé
Grade 3 Score ICE[c] de 0 à 2 **OU** diminution du niveau de conscience[b] : réveil seulement après un stimulus tactile **OU** crises convulsives[b], à savoir : • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui cède rapidement, ou • crises non convulsives visibles à l'électroencéphalogramme (EEG) qui cèdent après intervention **OU** hausse de la pression intracrânienne : œdème[b] focal/local visible à la neuro-imagerie[c]	Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures. En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour. Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la résolution du syndrome. <u>Traitement par des anticytokines</u> *Absence de SLC concomitant :* Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé. *Présence d'un SLC concomitant :* Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible. • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.
Grade 4 Score ICE[c,b] de 0 **OU** diminution du niveau de conscience[b], à savoir l'une des situations suivantes : • le patient ne peut être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles intenses ou répétitifs pour se réveiller, ou • le patient est dans un état de stupeur ou de coma **OU** crises convulsives[b], soit : • une crise convulsive prolongée menaçant le	Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures. En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour. Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la résolution du syndrome. <u>Traitement par des anticytokines</u> *Absence de SLC concomitant :* Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé. *Présence d'un SLC concomitant :* Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible. • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes.

Grade[a]	Traitement recommandé
pronostic vital (> 5 minutes), ou • des crises convulsives cliniques ou électriques répétitives, sans retour à l'état initial entre les crises **OU** observations motrices[b] : • faiblesse motrice focale profonde comme une hémiparésie ou une paraparésie, ou hausse de la pression intracrânienn**e / œ**dème cérébral[b], avec des signes ou symptômes tels que : ○ œdème cérébral diffus visible à la neuro-imagerie, ou ○ postures de décérébration ou de décortication, ou ○ paralysie du 6e nerf crânien, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing	L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.

Abréviations : **ICANS = *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices);** ICE = *Immune effector cell-associated **e**ncephalopathy* (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices); i.v. = intraveineux; s.-c. = sous-cutané**; S**LC = syndrome de libération de cytokines.
1. Les recommandations décrivent la prise en charge de l'ICANS dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1. Traiter l'ICANS conformément aux lignes directrices de l'établissement.
a. Grades de l'ICANS d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
b. Le grade de l'ICANS est déterminé par la manifestation la plus sévère (score ICE, niveau de conscience, crises convulsives, observations motrices, hausse de la pression intracrânienn**e / œ**dème cérébral) qui n'est pas attribuable à une autre cause.
c. Si le patient peut être réveillé et peut effectuer l'évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices (ICE), évaluer les éléments suivants : Orientation (orientation sur l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points); Désignation d'objets (nommer 3 objets, p. ex. pointer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points); Suivi des consignes **(p. ex.** « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point); Écriture (capacité à écrire une phrase standard = 1 point; et Attention (compter à rebours à partir de 100 par palier**s** de 10 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité d'EPKINLY chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave n'ont pas été évaluées (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Santé reproductive

- **Fertilité**

  Aucune étude visant à déterminer l'effet d'EPKINLY sur la fertilité n'a été réalisée. L'effet de l'epcoritamab sur la fertilité des hommes et des femmes n'est pas connu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant d'entreprendre le traitement par EPKINLY.

En raison de son mode d'action, EPKINLY pourrait nuire au fœtus et provoquer notamment une lymphopénie des cellules B et une altération des réponses immunitaires normales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Étant donné que les anticorps de type IgG1, comme l'epcoritamab, peuvent traverser la barrière placentaire, le fœtus pourrait y être exposé. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'EPKINLY chez les femmes enceintes. L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur le développement et la reproduction chez les animaux. Il convient d'informer les femmes enceintes de l'existence d'un risque possible pour le fœtus.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.2 Allaitement

On ignore si EPKINLY est excrété dans le lait maternel chez l'humain ou s'il exerce des effets sur la production de lait. Étant donné que la présence d'IgG dans le lait est connue, il pourrait y avoir exposition néonatale à l'epcoritamab par transfert lactationnel. Il faut interrompre l'allaitement pendant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients atteints d'un LGCB ayant reçu EPKINLY dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1, 48 (31 %) étaient âgés de 65 ans à moins de 75 ans, et 29 (18 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes.

Parmi les patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire et ayant reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1, 155 (64 %) patients étaient âgés de moins de 65 ans, 68 (28 %), de 65 ans à moins de 75 ans, et 20 (8,2 %), de 75 ans ou plus. Au total, 82 (52,9 %), 41 (60,3 %) et 12 (60,0 %) patients appartenant respectivement à ces sous-groupes d'âge ont présenté des effets indésirables graves. Des effets indésirables mortels ont également été rapportés chez 2 (1,3 %), 3 (4,4 %) et 1 (5,0 %) patients de ces mêmes sous-groupes d'âge.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lymphome à grandes cellules B

L'innocuité d'EPKINLY a été évaluée dans le cadre d'une étude à groupe unique (étude EPCORE NHL-1) menée chez des patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins 2 lignes de traitement systémique. L'étude comprenait des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B sans autres précisions, d'un lymphome diffus à grandes cellules B découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B. Au total, 157 patients ont reçu au moins 1 dose d'EPKINLY (48 mg) durant la phase d'augmentation de la cohorte, qui sert de base à l'analyse de l'innocuité et de l'efficacité dans cette étude à groupe unique.

La durée médiane de l'exposition à EPKINLY a été de 4,1 mois (plage de 0 à 18 mois).

Des effets indésirables graves ont été observés chez 57 % des patients. Les effets indésirables graves (≥ 2 %) comprenaient les suivants : SLC, infections (notamment sepsie, COVID-19 et pneumonie), épanchement pleural, neutropénie fébrile, pyrexie et ICANS.

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,8 % des patients traités par EPKINLY et comprenaient les suivants : COVID-19 (1,3 %), hépatotoxicité (0,6 %), ICANS (0,6 %), infarctus du myocarde (0,6 %) et embolie pulmonaire (0,6 %). Le pourcentage de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables a été de 7,6 %. Les effets indésirables qui ont chacun entraîné l'abandon du traitement par EPKINLY par 2 patients ou plus ont été la COVID-19 et le syndrome myélodysplasique (1,3 %).

Le pourcentage de patients chez qui l'administration du traitement a été reportée en raison d'effets indésirables a été de 34 %. Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report de l'administration (≥ 2 % de façon globale) ont été le SLC (n = 11 [7,0 %]), la neutropénie (n = 7 [4,5 %]), la thrombocytopénie (n = 4 [2,5 %]), la pyrexie (n = 4 [2,5 %]) et l'épanchement pleural (n = 4 [2,5 %]).

Lymphome folliculaire

L'innocuité d'EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire (étude EPCORE FL-1) menée chez des patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu 1 ligne de traitement. Les patients

ont reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab (N = 243) ou la lénalidomide et le rituximab uniquement (N = 238). Voir 14.1 Études cliniques par indication.

À l'exception du SLC et de l'ICANS, les résultats relatifs à l'innocuité présentés ci-dessous et au Tableau 11 correspondent aux données recueillies auprès de 243 patients ayant reçu EPKINLY selon le schéma posologique comprenant 2 doses croissantes ou le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab. Les données relatives au SLC et à l'ICANS ont été recueillies auprès des 133 patients ayant reçu EPKINLY selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab.

Au total, 26 % des 133 patients ayant reçu EPKINLY selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab, ont présenté un SLC, de grade 1 chez 21 % des patients et de grade 2 chez 5 %; 12 % des patients ayant reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab ont présenté des effets indésirables graves liés au SLC. L'administration d'EPKINLY a été reportée (interrompue) à cause du SLC chez 11 % des patients.

Parmi les 243 patients qui ont reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab, la durée médiane de l'exposition à EPKINLY, à la lénalidomide et au rituximab a été de 12 cycles (plage de 1 à 12), de 12 cycles (plage de 1 à 12) et de 5 cycles (plage de 1 à 8), respectivement.

Parmi les 243 patients ayant reçu l'epcoritamab selon le schéma posologique comprenant 2 doses croissantes ou le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : neutropénie (74 %), éruption cutanée (43 %), infections des voies respiratoires supérieures (35 %), SLC (35 %), fatigue (33 %), diarrhée (31 %), réactions au point d'injection (28 %), anémie (28 %), constipation (28 %), thrombocytopénie (28 %), hypogammaglobulinémie (25 %), COVID-19 (24 %), pyrexie (24 %) et pneumonie (24 %). Des effets indésirables graves ont été constatés chez 44 % des patients ayant reçu l'epcoritamab en association avec la lénalidomide et le rituximab. Les effets indésirables graves observés chez ≥ 5 % des patients ont été le SLC (19 %), la pneumonie (15 %), la COVID-19 (7,8 %) et la neutropénie fébrile (5,3 %). Des effets indésirables mortels sont survenus chez 1,6 % des patients.

Au total, 8,6 % des patients traités par EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab ont abandonné définitivement le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables qui ont entraîné l'abandon définitif du traitement par EPKINLY par plus de 1 patient comprenaient la pneumonie, la COVID-19, les infections des voies respiratoires supérieures et la neutropénie.

L'administration d'EPKINLY a été reportée en raison d'effets indésirables chez 76,1 % des patients traités par EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab. Les effets indésirables ayant entraîné le report de l'administration d'EPKINLY chez ≥ 5 % des patients comprenaient la neutropénie, les infections des voies respiratoires supérieures, la COVID-19, la pneumonie, le SLC, l'éruption cutanée et la thrombocytopénie.

Dans le groupe traité par EPKINLY, l'administration de la lénalidomide a été interrompue chez 74,5 % des patients, la dose de lénalidomide a été réduite chez 23,5 % des patients, et le traitement par la lénalidomide a été abandonné définitivement chez 18,5 % des patients en raison des effets indésirables. Pour ce qui est du rituximab, l'administration a été interrompue chez 60,1 % des patients, et le traitement a été abandonné définitivement chez 2,9 % des patients en raison des effets indésirables.

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.

Étude EPCORE NHL-1

Le **Tableau 10** présente les effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire qui devaient recevoir la dose complète d'EPKINLY, soit 48 mg, et qui ont reçu au moins 1 dose. Les effets indésirables sont présentés selon le taux, la fréquence et la classification par discipline médicale du MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (en anglais).

Tableau 10. Effets indésirables (≥ 5 %) signalés chez les patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire traités par EPKINLY en monothérapie dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

Effets indésirables par système organique	**EPKINLY N = 157**	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie[a]	44 (28,0)	33 (21,0)
Anémie[b]	29 (18,5)	16 (10,2)
Thrombocytopénie[c]	24 (15,3)	11 (7,0)
Troubles cardiaques		
Arythmies cardiaques[d]	18 (11,5)	1 (0,6)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales[e]	36 (22,9)	3 (1,9)
Diarrhée	32 (20,4)	0
Nausées	31 (19,7)	2 (1,3)
Constipation	20 (12,7)	0
Vomissements	19 (12,1)	1 (0,6)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue[f]	47 (29,9)	5 (3,2)
Réactions au point d'injection[g]	44 (28,0)	0
Pyrexie[h]	37 (23,6)	0

Effets indésirables par système organique	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Œdème[i]	22 (14,0)	3 (1,9)
Frissons	8 (5,1)	0
Douleur	8 (5,1)	0
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines (SLC)[j]	78 (49,7)	4 (2,5)
Infections et infestations		
Infections bactériennes[k]	28 (17,8)	8 (5,1)
Infections virales[l]	28 (17,8)	9 (5,7)
Pneumonie[m]	13 (8,3)	5 (3,2)
Infections fongiques[n]	9 (5,7)	0
Anomalies des résultats des examens		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	9 (5,7)	1 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	19 (12,1)	1 (0,6)
Hypokaliémie	12 (7,6)	1 (0,6)
Hypomagnésémie	10 (6,4)	0
Hypophosphatémie	8 (5,1)	2 (1,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	16 (10,2)	1 (0,6)
Arthralgie	11 (7,0)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	21 (13,4)	1 (0,6)
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)[j]	10 (6,4)	1 (0,6)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	15 (9,6)	1 (0,6)

Effets indésirables par système organique	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épanchement pleural	14 (8,9)	6 (3,8)
Toux	11 (7,0)	0
Dyspnée	11 (7,0)	3 (1,9)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée[o]	23 (14,6)	1 (0,6)
Prurit	11 (7,0)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	11 (7,0)	3 (1,9)

Grades des effets indésirables d'après la version 5.0 des critères NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).
a. Le terme « neutropénie » comprend les termes suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.
b. Le terme « anémie » comprend les termes suivants : anémie et diminution du taux sérique de ferritine.
c. Le terme « thrombocytopénie » comprend les termes suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.
d. Le terme « arythmies cardiaques » comprend les termes suivants : fibrillation auriculaire, bradycardie, syndrome du QT long, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire et tachycardie.
e. Le terme « douleurs abdominales » comprend les termes suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et sensibilité abdominale.
f. Le terme « fatigue » comprend les termes suivants : asthénie, fatigue et malaise.
g. Le terme « réactions au point d'injection » comprend les termes suivants : ecchymose au point d'injection, érythème au point d'injection, hypertrophie au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, enflure au point d'injection et urticaire au point d'injection.
h. Le terme « pyrexie » comprend les termes suivants : élévation de la température corporelle et pyrexie.
i. Le terme « œdème » comprend les termes suivants : œdème du visage, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique et enflure périphérique.
j. Grades des effets indésirables d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
k. Le terme « infections bactériennes » comprend les termes suivants : pyélonéphrite bactérienne, gastroentérite à *Campylobacter*, infection à *Campylobacter*, cellulite, infection liée au dispositif, infection à entérocoque, entérocolite infectieuse, infection des voies urinaires à *Escherichia*, folliculite, gastroentérite, infection à *Helicobacter*, omphalite, ostéomyélite, pyélonéphrite, éruption cutanée pustuleuse, infection cutanée, bactériémie à staphylocoque, infection à staphylocoque, infection des voies urinaires, infection des voies urinaires à entérocoque et infection des voies urinaires à *Pseudomonas*.
l. Le terme « infections virales » comprend les termes suivants : COVID-19 asymptomatique, bronchite, COVID-19, infection à cytomégalovirus, réactivation de l'infection à cytomégalovirus, gastroentérite virale, infection à herpès simplex, zona, laryngite, myringite, herpès buccal, pharyngite, infection par le virus respiratoire syncytial, infection à rhinovirus, sialadénite et infection des voies respiratoires supérieures.
m. Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie liée à la COVID-19, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie et infection des voies respiratoires.

Effets indésirables par système organique	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
n. Le terme « infections fongiques » comprend les termes suivants : tinea corporis, infection à *Candida*, candidose œsophagienne, candidose buccale et infection fongique des voies urinaires. o. Le terme « éruption cutanée » comprend les termes suivants : dermatite bulleuse, érythème, érythème palmaire, érythème pénien, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapulaire, phénomène de rappel, dermatite séborrhéique et desquamation.		

Étude EPCORE FL-1

Le **Tableau 11** présente les effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire et ayant reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab lorsque la différence entre les groupes était d'au moins 5 % pour tous les grades ou d'au moins 2 % pour le grade 3 ou 4 dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1.

Tableau 11. Effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire et ayant reçu EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab lorsque la différence entre les groupes était ≥ 5 % pour tous les grades ou ≥ 2 % pour le grade 3 ou 4 dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1

Effets indésirables[§]	EPKINLY + lénalidomide et rituximab (N = 243)		Lénalidomide et rituximab (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie[a]	180 (74,1)	167 (68,7)	123 (51,7)	100 (42,0)
Thrombocytopénie[b]	67 (27,6)	23 (9,5)	44 (18,5)	15 (6,3)
Anémie[c]	68 (28,0)	19 (7,8)[#]	41 (17,2)	11 (4,6)
Lymphopénie[d]	42 (17,3)	31 (12,8)	25 (10,5)	10 (4,2)
Neutropénie fébrile	15 (6,2)	15 (6,2)	6 (2,5)	6 (2,5)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	75 (30,9)	10 (4,1)[#]	60 (25,2)	7 (2,9)[#]
Constipation	67 (27,6)	2 (0,8)[#]	51 (21,4)	0
Nausées	41 (16,9)	0	28 (11,8)	1 (0,4)[#]
Mucosite[e]	24 (9,9)	0	8 (3,4)	0

Effets indésirables[§]	EPKINLY + lénalidomide et rituximab (N = 243)		Lénalidomide et rituximab (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Fatigue[f]	80 (32,9)	13 (5,3)[#]	59 (24,8)	5 (2,1)[#]
Réactions au point d'injection[g]	68 (28,0)	0	1 (0,4)	0
Pyrexie	58 (23,9)	1 (0,4)[#]	33 (13,9)	3 (1,3)[#]
Troubles du système immunitaire				
Hypogammaglobulinémie[m]	60 (24,7)	1 (0,4)	11 (4,6)	0
Syndrome de libération de cytokines[†‡]	35 (26,3)	0	1 (0,4)	0
Infections et infestations				
Infections des voies respiratoires supérieures[h]	86 (35,4)	11 (4,5)	55 (23,1)	2 (0,8)[#]
COVID-19[i]	58 (23,9)	14 (5,8)[#]	33 (13,9)	4 (1,7)[#]
Pneumonie[j]	57 (23,5)	40 (16,5)	22 (9,2)	13 (5,5)
Infection à cytomégalovirus[k]	18 (7,4)	5 (2,1)[#]	3 (1,3)	0
Infection herpétique[l]	18 (7,4)	2 (0,8)[#]	2 (0,8)	0
Anomalies des résultats des examens				
Diminution du taux de potassium dans le sang[n]	48 (19,8)	16 (6,6)[#]	21 (8,8)	6 (2,5)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	46 (18,9)	15 (6,2)[#]	23 (9,7)	2 (0,8)[#]
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	29 (11,9)	5 (2,1)[#]	15 (6,3)	3 (1,3)[#]
Troubles du système nerveux				
Changements neurologiques[o]	30 (12,3)	0	13 (5,5)	0
Céphalées	27 (11,1)	0	9 (3,8)	0
Troubles psychiatriques				

Effets indésirables[§]	EPKINLY + lénalidomide et rituximab (N = 243)		Lénalidomide et rituximab (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Insomnie	35 (14,4)	0	8 (3,4)	0
Troubles de la peau et du tissu sous cutané				
Éruption cutanée[p]	105 (43,2)	26 (10,7)[#]	80 (33,6)	14 (5,9)[#]

Abréviations : ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques standards pour les effets indésirables); LF = lymphome folliculaire; SLC = syndrome de libération de cytokines.

[§] Grades des effets indésirables d'après la version 5.0 des critères CTCAE.

[†] La fréquence du SLC est basée sur 133 patients atteints d'un LF et ayant reçu EPKINLY selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab, dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1, comparativement à 238 patients atteints d'un LF et ayant reçu de la lénalidomide et du rituximab.

[‡] Grades du SLC d'après les critères consensuels de l'ASTCT (Lee *et al.*, 2019). [#] Seuls des effets indésirables de grade 3 ont été observés.

[a] Le terme « neutropénie » comprend les termes suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.

[b] Le terme « thrombocytopénie » comprend les termes suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.

[c] Le terme « anémie » comprend les termes suivants : anémie et diminution du taux sérique de ferritine.

[d] Le terme « lymphopénie » comprend les termes suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie.

[e] Le terme « mucosite » comprend les termes suivants : ulcères aphteux, ulcères buccaux, infection des muqueuses, inflammation des muqueuses, douleur oropharyngée et stomatite.

[f] Le terme « fatigue » comprend les termes suivants : asthénie, fatigue, léthargie et malaise.

[g] Le terme « réactions au point d'injection » comprend les termes suivants : cellulite au point d'injection, érythème au point d'injection, inflammation au point d'injection, nodule au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, réaction au point d'injection et enflure au point d'injection.

[h] Le terme « infections des voies respiratoires supérieures » comprend les termes suivants : sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, infection par le virus respiratoire syncytial, rhinite, infection à rhinovirus, sinusite et infection des voies respiratoires supérieures.

[i] Le terme « COVID-19 » comprend les termes suivants : COVID-19, pneumonie liée à la COVID-19, infection à coronavirus et pneumonie à coronavirus.

[j] Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie atypique, aspergillose bronchopulmonaire, exacerbation infectieuse de la bronchectasie, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à *Acinetobacter*, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie fongique, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie grippale, pneumonie à *Legionella*, pneumonie à *Mycoplasma*, pneumonie à virus parainfluenza, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à *Pseudomonas*, pneumonie due au virus respiratoire syncytial et pneumonie virale.

[k] Le terme « infection à cytomégalovirus » comprend les termes suivants : choriorétinite à cytomégalovirus, colite à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, réactivation de l'infection à cytomégalovirus et virémie à cytomégalovirus.

[l] Le terme « infection herpétique » comprend les termes suivants : infection congénitale à herpès simplex, infection à herpès simplex, réactivation de l'infection à herpès simplex, infection herpétique, zona, herpès buccal et infection par le virus varicelle-zona.

[m] Le terme « hypogammaglobulinémie » comprend les termes suivants : diminution du taux d'immunoglobuline G dans le sang, hypogammaglobulinémie, hypoglobulinémie et diminution du taux d'immunoglobulines.

[n] Le terme « diminution du taux de potassium dans le sang » comprend le terme suivant : hypokaliémie.

[o] Le terme « changements neurologiques » comprend les termes suivants : trouble de l'équilibre, brouillard cérébral, trouble cognitif, état confusionnel, trouble de l'attention, dysphonie, tremblements essentiels, hypoacousie, trouble de la mémoire, tremblements et vertiges.

[p] Le terme « éruption cutanée » comprend les termes suivants : éruption cutanée au point d'application, cloque, éruption au point d'insertion d'un cathéter, dermatite, érythème, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée

Effets indésirables[§]	EPKINLY + lénalidomide et rituximab (N = 243)		Lénalidomide et rituximab (N = 238)	
	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
maculaire, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, exfoliation cutanée, réaction cutanée, éruption cutanée toxique et urticaire.				

Dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1, un SLC, tous grades confondus, a été observé chez 26 % des patients (35/133) traités par EPKINLY selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab. La fréquence du SLC de grade 1 a été de 21 % (28/133), et celle du SLC de grade 2, de 5,3 % (7/133). Au moment de l'analyse, aucun cas de SLC de grade 3 ou plus n'avait été signalé.

Un SLC récurrent a été observé chez 10 % des patients (13/133). La plupart des cas de SLC (88 %) sont survenus durant le cycle 1, soit chez 6 % des patients (8/133) après l'administration de la dose croissante 1 (jour 1 du cycle 1), chez 3,8 % des patients (5/133) après l'administration de la dose croissante 2 (jour 8 du cycle 1), chez 2,3 % des patients (3/132) après l'administration de la dose croissante 3 (jour 15 du cycle 1) et chez 19 % des patients (25/132) après l'administration de la première dose complète (jour 22 du cycle 1). Le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC à compter de la dernière dose d'EPKINLY administrée a été de 78 heures (plage de 0,2 à 12 jours). Le temps médian écoulé avant l'apparition suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg a été de 41 heures (plage de 0,3 à 12 jours). Tous les cas se sont résolus, et la durée médiane du SLC a été de 2 jours (plage de 0,1 à 26 jours).

Un ICANS a été observé chez 0,8 % des patients (1/133) atteints d'un LF et traités par EPKINLY selon le schéma posologique recommandé comprenant 3 doses croissantes, en association avec la lénalidomide et le rituximab, soit un seul cas de grade 1 survenu suivant l'administration de la dose de 48 mg le jour 22 du cycle 1. L'ICANS s'est résolu en 3 jours.

Des infections graves ont été signalées chez 33 % des patients (81/243) atteints d'un LF et traités par EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab. Les infections graves les plus fréquentes ont été la pneumonie (10 %), la COVID-19 (4,5 %) et la pneumonie liée à la COVID-19 (3,7 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Lymphome à grandes cellules B

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphopénie (4,5 %), leucopénie (3,2 %), neutropénie fébrile (2,5 %)
Infections et infestations : sepsie (4,5 %)
Troubles du système immunitaire : hypogammaglobulinémie (2,5 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1,3 %)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : flambée tumorale (2,5 %)

Lymphome folliculaire

Troubles du système nerveux : ICANS (0,8 % parmi les sujets ayant reçu les 3 doses croissantes)
Infections et infestations : sepsie (0,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (0,4 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques – Étude EPCORE NHL-1

Le tableau ci-dessous résume les variations des anomalies des résultats de laboratoire survenues en cours de traitement par rapport au début de l'étude EPCORE NHL-1.

Tableau 12. Aggravation des anomalies des résultats des examens de laboratoire de grade 3 ou 4 par rapport au début de l'étude chez au moins 10 % des patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire et traités par EPKINLY en monothérapie dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

	EPKINLY Grade selon les critères NCI CTCAE	
Anomalie du résultat de l'examen de laboratoire[a]	**Tous grades confondus (%)[b]**	**Grade 3 ou 4 (%)[b,c]**
Diminution du nombre de lymphocytes	87,0	77,4
Diminution du nombre de neutrophiles	50,0	31,8
Diminution du nombre de globules blancs	52,9	22,2
Diminution du taux d'hémoglobine	62,1	12,4
Diminution du nombre de plaquettes	48,4	12,4

Abréviations : LGCB = lymphome à grandes cellules B; NCI CTCAE = National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).
a. Pourcentages fondés sur les patients ayant subi une évaluation en début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude pour le paramètre de laboratoire donné.
b. N = 146 pour la diminution du nombre de lymphocytes; N = 148 pour la diminution du nombre de neutrophiles; N = 153 pour la diminution du nombre de globules blancs; N = 153 pour la diminution du taux d'hémoglobine; N = 153 pour la diminution du nombre de plaquettes.
c. Comprend le passage d'un grade 0 à 2 en début d'étude à un grade 3 ou 4 après le début de l'étude et le passage d'un grade 3 en début d'étude à un grade 4 après le début de l'étude.

Conclusions des essais cliniques – Étude EPCORE FL-1

Le tableau ci-dessous résume les variations des anomalies des résultats de laboratoire survenues en cours de traitement par rapport au début de l'étude EPCORE FL-1.

Tableau 13. Anomalies des résultats des examens de laboratoire (≥ 30 % pour tous les grades et ≥ 10 % plus élevée) s'étant aggravées par rapport au début de l'étude chez les patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire et traités par EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1

	EPKINLY + lénalidomide et rituximab[1]		Lénalidomide et rituximab[1]	
Anomalie du résultat de l'examen de laboratoire	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3 ou 4 (%)**	**Tous grades confondus (%)**	**Grade 3 ou 4 (%)**
Hématologique				
Diminution du nombre de neutrophiles	88,1	69,1	78,0	44,9
Diminution du nombre de lymphocytes	86,0	63,2	58,3	15,3
Diminution du taux d'hémoglobine	67,5	8,6	51,9	4,6
Diminution du nombre de plaquettes	51,9	11,5	40,3	6,4
Biochimique				
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	58,8	7,0	39,1	0,9
Diminution du taux de phosphate[2]	51,0	s. o.	28,8	s. o.
Diminution du taux de sodium	44,9	4,1	23,4	3,0
Diminution du taux de potassium	44,4	9,5	20,5	5,1
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	41,2	3,3	31,2	0,9

Abréviations : CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques standards pour les effets indésirables); LF = lymphome folliculaire; s. o. = sans objet.
Grades des anomalies du résultat de l'examen de laboratoire d'après la version 5.0 des critères CTCAE.
[1] Le dénominateur utilisé pour calculer le taux a varié de 241 à 243 dans le groupe traité par EPKINLY et de 229 à 237 dans le groupe de comparaison, selon le nombre de patients présentant un résultat connu à l'examen de laboratoire au début de l'étude et au moins un résultat après le traitement.
[2] La version 5.0 des critères CTCAE ne précise pas les seuils numériques nécessaires à l'établissement du grade de l'hypophosphatémie; « tous grades confondus » correspond aux patients ayant obtenu un résultat à l'examen de laboratoire sous la limite inférieure de la normale.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés après l'homologation d'EPKINLY. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population de taille incertaine, il

n’est généralement pas possible d’estimer avec fiabilité leur fréquence ni d’établir un rapport de cause à effet avec l’exposition au médicament.

- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n’a été menée pour évaluer les interactions médicamenteuses associées à EPKINLY.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions entre le médicament et le comportement n’ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n’a été menée pour évaluer les interactions médicament-médicament.

EPKINLY provoque la libération de cytokines (voir 10.2 Pharmacodynamie) qui pourraient inhiber l’activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP), entraînant une exposition accrue aux substrats de ces enzymes. Au moment de l’instauration du traitement par EPKINLY chez des patients qui reçoivent des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, il faut envisager la surveillance du traitement par ces produits.

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

L’epcoritamab est un anticorps humanisé bispécifique de type IgG1 qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique de la protéine CD20 à la surface des lymphocytes B et à la protéine CD3 à la surface des lymphocytes T. L’activité de l’epcoritamab dépend de l’engagement simultané des cellules exprimant la protéine CD20 et des lymphocytes T endogènes exprimant la protéine CD3 par l’epcoritamab, lequel induit l’activation spécifique de lymphocytes T et la destruction des cellules exprimant la protéine CD20 médiée par ces lymphocytes T.

10.2 Pharmacodynamie

L'epcoritamab diminue le nombre de lymphocytes B dans la circulation à un niveau indécelable (nombre de lymphocytes B CD19 < 10 cellules/microlitre) après l'administration de la première dose complète (48 mg). Cette diminution s'est maintenue aussi longtemps que les patients ont poursuivi le traitement.

Après l'administration d'epcoritamab par voie sous-cutanée, une élévation modeste et transitoire des taux de certaines cytokines (interféron [IFN] gamma, facteur de nécrose tumorale [TNF] alpha, interleukine [IL] 6, IL-2 et IL-10) dans la circulation a été observée, surtout après l'administration de la première dose complète (48 mg). Ces taux ont culminé entre 24 et 72 heures après l'administration de la dose, pour revenir à leur niveau initial avant l'administration de la dose complète suivante.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de population de l'epcoritamab après l'administration par voie sous-cutanée a été caractérisée à l'aide d'un modèle à 2 compartiments avec absorption sous-cutanée de premier ordre et élimination du médicament médiée par la cible.

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) de l'epcoritamab a augmenté de façon plus que proportionnelle pour la plage de doses allant de 1,5 à 60 mg (de 0,03125 à 1,25 fois la dose recommandée approuvée).

Après l'administration par voie sous-cutanée de la dose recommandée (48 mg), la moyenne géométrique (CV en %) de la concentration maximale (C_{max}) de l'epcoritamab est de 10,8 mcg/mL (41,7 %), et celle de l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 7 (ASC_{0-7j}), de 68,9 jours*mcg/mL (45,1 %), à la fin du calendrier d'administration hebdomadaire.

La moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} de l'epcoritamab est de 7,52 mcg/mL (41,1 %), et celle de l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 14 (ASC_{0-14j}), de 82,6 jours*mcg/mL (49,3 %), à la fin du calendrier d'administration toutes les 2 semaines.

La moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} de l'epcoritamab est de 4,76 mcg/mL (51,6 %), et celle de l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 28 (ASC_{0-28j}) de 74,3 jours*mcg/mL (69,5 %) à l'état d'équilibre durant le calendrier d'administration toutes les 4 semaines.

Absorption

Le temps médian (plage) avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de l'epcoritamab après l'administration de la première dose complète et à la fin de la période d'administration des doses hebdomadaires du traitement (fin du cycle 3) était de 4 (0,3 à 7) jours et de 2,3 (0,3 à 3,2) jours, respectivement, d'après le modèle pharmacocinétique de population.

Distribution

La moyenne géométrique (CV en %) du volume de distribution central est de 8,27 L (27,5 %), celle du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre, de 25,6 L (81,8 %), et celle de la clairance intercompartimentale apparente, de 0,5 L/jour (72,5 %), d'après le modèle pharmacocinétique de population.

Métabolisme

Le métabolisme de l'epcoritamab n'a pas été directement étudié. On s'attend à ce que l'epcoritamab soit dégradé en petits peptides et en acides aminés par catabolisme.

Élimination

La moyenne géométrique (CV en %) de la clairance est de 0,441 L/jour (27,8 %). La moyenne géométrique de la demi-vie tirée du modèle pharmacocinétique de population associée à la dose complète d'epcoritamab (48 mg) variait de 22 à 25 jours selon la fréquence d'administration.

Epcoritamab en association avec la lénalidomide et le rituximab

Un modèle pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune différence cliniquement importante au niveau des paramètres pharmacocinétiques lorsqu'EPKINLY a été administré en association avec la lénalidomide et le rituximab, comparativement à EPKINLY administré en monothérapie.

Populations et états pathologiques particuliers

Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet cliniquement important sur le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab : âge (de 20 à 89 ans), sexe, race / origine ethnique (blanche, asiatique ou autre), insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min à < 90 mL/min) et insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN, ou bilirubine totale de 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) après prise en compte des différences de poids corporel.

Aucun patient présentant une insuffisance rénale grave ou terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou une insuffisance hépatique modérée à grave (bilirubine totale > 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) n'a été étudié, si bien que le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab dans ces populations n'est pas connu.

Le poids corporel exerce un effet statistiquement significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab. La concentration moyenne médiane au cycle 1 était 13 % plus faible chez les patients dont le poids corporel était plus élevé (85 à 144 kg) et 37 % plus élevée chez les patients dont le poids corporel était plus faible (39 à 65 kg), comparativement aux patients dont le poids corporel était de 65 à moins de 85 kg. Cet effet n'est toutefois pas pertinent sur le plan clinique dans toutes les catégories de poids corporel (< 65 kg, de 65 à < 85 kg, ≥ 85 kg).

- **Enfants et adolescents**

  Le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab chez les enfants et les adolescents n'a pas été évalué.

10.4 Immunogénicité

EPKINLY pourrait entraîner la formation d'anticorps dirigés contre le médicament. L'incidence des anticorps dirigés contre EPKINLY a été faible, et les titres étaient bas chez tous les patients dont le résultat au test de dépistage était positif (≥ 1 chez 0,6 % des patients [1/158]).

Dans le cadre de l'étude clinique EPCORE NHL-1, 4 patients atteints d'un LDGCB sur 158 (2,5 %) qui ont

reçu la dose complète d'EPKINLY (48 mg) et chez qui la présence d'anticorps dirigés contre le médicament a pu être évaluée ont obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-epcoritamab (titres d'anticorps de 1:320 ou moins). Aucun test de dépistage des anticorps neutralisants n'a été effectué. Aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique n'a été associé à la formation d'anticorps de liaison anti-epcoritamab d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Des anticorps dirigés contre l'epcoritamab ont été observés chez 2,1 % des patients (5 sur 238) atteints d'un LF et traités par l'epcoritamab en association avec la lénalidomide et le rituximab dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1 (jusqu'à 12 cycles) (voir 14 Études cliniques).

Étant donné le faible nombre de patients ayant développé des anticorps dirigés contre le médicament, la possibilité de réaliser une analyse significative de l'effet clinique et pharmacologique clinique de ces anticorps est limitée.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Réfrigérer pendant la conservation et le transport à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Garder le médicament dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter EPKINLY.

Conservation d'EPKINLY après la préparation

Utiliser immédiatement la solution d'EPKINLY ou la garder au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Durant cette période de 24 heures, la solution d'EPKINLY peut être gardée à la température ambiante pendant 12 heures à compter du début de la préparation de la dose jusqu'à son administration. Réduire au minimum l'exposition à la lumière du jour. Laisser la solution d'EPKINLY revenir à la température ambiante avant de l'administrer. Jeter toute portion inutilisée de la solution d'EPKINLY après la période de conservation autorisée.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	Epcoritamab (DCI*)
Nom chimique :	Anticorps bispécifique recombinant dirigé contre l'antigène CD20 humain et l'antigène CD3 humain
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Selon la séquence d'acides aminés, la formule moléculaire de la molécule d'epcoritamab liée par des ponts disulfure sans modifications post-traductionnelles est $C_{6583}H_{10157}N_{1743}O_{2088}S_{44}$. La masse moléculaire prévue de l'epcoritamab non glycosylé est d'environ 149 kDa.
Formule développée :	L'epcoritamab est une glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig), composée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères.
Propriétés physicochimiques :	Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaunâtre

* DCI : Dénomination commune internationale

Caractéristiques du produit :

L'epcoritamab est fabriqué à partir de 2 intermédiaires biologiques, produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

L'epcoritamab possède une structure IgG1 ordinaire et les caractéristiques biochimiques typiques de l'IgG1 humaine.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Lymphome à grandes cellules B (LGCB)

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 14. Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le lymphome à grandes cellules B (LGCB)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage) ans	Sexe n (%)
EPCORE NHL-1	Étude ouverte, multicentrique, à cohortes multiples et à groupe unique	• Cycle 1 : administration d'EPKINLY : ○ jour 1 – 0,16 mg ○ jour 8 – 0,8 mg ○ jour 15 – 48 mg ○ jour 22 – 48 mg • Cycles 2 et 3 : EPKINLY à 48 mg les jours 1, 8, 15 et 22 • Cycles 4 à 9 : EPKINLY à 48 mg les jours 1 et 15 • À partir du cycle 10 : EPKINLY à 48 mg le jour 1	157	62 (20 à 83)	Femmes : 63 (40) Hommes : 94 (60)

L'étude EPCORE NHL-1 était une étude ouverte, multicentrique, à cohortes multiples et à groupe unique, visant à évaluer l'epcoritamab en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins 2 lignes de traitement systémique. La population évaluée pour l'innocuité et l'efficacité comprenait 157 patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B sans autres précisions, d'un lymphome diffus à grandes cellules B découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B, récidivants ou réfractaires. Les patients chez qui le lymphome touchait le système nerveux central (SNC) ont été exclus de l'étude, de même que ceux ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe d'organe solide, et ceux présentant une maladie infectieuse évolutive, une altération connue de l'immunité médiée par les lymphocytes T, une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase (ALT) plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45 %.

L'âge médian des patients de l'étude était de 64 ans (plage de 20 à 83 ans). Parmi les participants, 60 % étaient des hommes et 97 % avaient un score à l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1. La majorité d'entre eux étaient de race blanche (61 %) ou d'origine asiatique (19 %), ou leur race ou leur origine ethnique n'avait pas été déclarée (15 %). Le nombre

médian de traitements antérieurs était de 3 (plage de 2 à 11); 29 % des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs, 32 %, 3 traitements antérieurs, et 39 %, 4 traitements antérieurs ou plus. Au total, 20 % des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, et 39 %, une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor T-cell therapy* ou CAR-T). Chez 83 % des patients, la maladie était réfractaire à leur dernier traitement, et chez 29 %, elle était réfractaire à la thérapie CAR-T.

Les patients ont continué de recevoir EPKINLY jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Lorsqu'une réaction de flambée tumorale était soupçonnée, la poursuite du traitement était autorisée, et les réponses subséquentes au traitement étaient signalées (voir Résultats des études).

Résultats des études

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse global déterminé à l'aide des critères de Lugano (2014) par un comité d'examen indépendant. Les paramètres d'évaluation secondaires clés de l'efficacité comprenaient le taux de réponse complète évalué par un comité d'examen indépendant, le taux de réponse partielle, la durée de la réponse et la durée de la réponse complète. La durée médiane du suivi a été de 10,7 mois (plage de 0,3 à 17,9 mois).

Tableau 15. Résultats relatifs à l'efficacité dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	EPKINLY N = 157
Paramètre d'évaluation principal	
Taux de réponse global évalué par un comité d'examen indépendant	
Patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse partielle, n (%)	99 (63)
IC à 95 %	(55,0 à 70,6)
Paramètres d'évaluation secondaires	
Réponse complète, n (%)	61 (39)
IC à 95 %	(31,2 à 46,9)
Réponse partielle, n (%)	38 (24)
IC à 95 %	(17,7 à 31,7)
Durée de la réponse[a]	
Médiane (IC à 95 %), mois	12 (6,6 à N. A.)
Estimation à 9 mois, % (IC à 95 %)	61 (49,3 à 70,0)
Durée de la réponse complète (DOCR)[b]	
Médiane (IC à 95 %), mois	12 (9,7 à N. A.)
Estimation à 9 mois, % (IC à 95 %)	86 (71,8 à 93,6)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; N. A. = non atteint; a. Déterminé à l'aide des critères de Lugano (2014) par un comité d'examen indépendant.
a. La durée de la réponse est définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse (complète ou partielle) et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues.
b. La durée de la réponse complète est définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse complète et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues.
Remarque : Les IC à 95 % relatifs aux taux de réponse ont été calculés au moyen de la méthode Clopper-Pearson.

Sur les 99 patients qui ont répondu au traitement, 10 ont présenté une réaction de flambée tumorale, ont continué de recevoir le traitement conformément au protocole et ont obtenu une réponse partielle (7 patients) ou complète (3 patients). Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement CAR-T, le taux de réponse global a été de 54 % (33/61), et le taux de réponse complète, de 34 % (21/61).

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse a été de 1,4 mois (plage de 1,0 à 8,4), et le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse complète, de 2,7 mois (plage de 1,2 à 11,1).

Lymphome folliculaire

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 16. Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le lymphome folliculaire (LF)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage) ans	Sexe n (%)
EPCORE FL-1 (M20-638)	Étude ouverte, multicentrique, internationale et à répartition aléatoire	Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab (Epco + R^2) ou la lénalidomide et le rituximab uniquement (R^2). Posologie d'EPKINLY : • Cycle 1 : ○ jour 1 – 0,16 mg ○ jour 8 – 0,8 mg ○ jour 15 – 3 mg ○ jour 22 – 48 mg • Cycles 2 et 3 : EPKINLY à 48 mg les jours 1, 8, 15 et 22 • Cycles 4 à 12 : EPKINLY à 48 mg le jour 1 ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, selon la première de ces éventualités Dans les 2 groupes de traitement, la lénalidomide a été administrée par voie orale à raison de 20 mg	Epco + R^2 : 243 R^2 : 245	Epco + R^2 : 59,5 (30 à 84) R^2 : 61,7 (24 à 89)	Epco + R^2 : Femmes : 104 (43) Hommes : 139 (57) R^2 : Femmes : 107 (44) Hommes : 138 (56)

		1 fois par jour du jour 1 au jour 21 pendant 12 cycles (chez les patients dont la clairance de la créatinine était < 60 mL/min au moment de leur admission à l'étude, le traitement par la lénalidomide a été entrepris à raison de 10 mg par jour, et la dose a été portée à 15 mg si la dose de 10 mg était bien tolérée pendant 2 cycles), tandis que le rituximab a été administré par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m^2 les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 1, puis le jour 1 des cycles 2 à 5.			

L'étude EPCORE FL-1 était une étude clinique ouverte, multicentrique, internationale et à répartition aléatoire visant à évaluer EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire et qui ont déjà reçu au moins 1 ligne de traitement contenant un anticorps monoclonal anti-CD20 en association avec une chimiothérapie. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab (Epco + R^2) ou la lénalidomide et le rituximab uniquement (R^2). Les patients admissibles étaient atteints d'un LF de grade 1 à 3A CD20+ confirmé histologiquement. Les patients chez qui le lymphome touchait le SNC ont été exclus de l'étude, de même que ceux ayant reçu une allogreffe, et ceux présentant une infection évolutive connue, une altération connue de l'immunité médiée par les lymphocytes T, une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min, un taux d'ALT plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, une maladie cardiovasculaire cliniquement significative et une maladie réfractaire à la lénalidomide.

Les caractéristiques des patients étaient généralement comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 61 ans (plage de 24 à 89 ans), 57 % des patients étaient des hommes, et la majorité d'entre eux était de race blanche (73 %), d'origine asiatique (24 %), ou de race noire ou d'origine afro-américaine (2 %).

Les caractéristiques initiales liées à la maladie dans la population en intention de traiter (ITT) étaient les suivantes : 69 % des patients avaient un score à l'indice fonctionnel de l'ECOG de 0, 29 %, un score de 1, et 2 %, un score de 2. Pour ce qui est de la classification d'Ann Arbor, 17 % des patients présentaient un lymphome de stade II, 29 %, un lymphome de stade III, et 54 %, un lymphome de stade IV. Le lymphome était volumineux (> 6 cm) chez 34 % des patients. Le score FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* – indice pronostique international pour le lymphome folliculaire) initial était de 0 ou de 1 chez 24 % des patients, de 2 chez 32 % des patients, et de 3 à 5 chez 44 % des patients. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (plage de 1 à 7); 59 % des patients avaient déjà reçu 1 ligne de traitement, 24 %, 2 lignes de traitement, et 17 %, 3 lignes ou plus. Au total, 8 % des patients avaient subi une greffe de cellules souches, 34 % des patients n'avaient pas répondu à

la dernière ligne de traitement reçue, et 37 % des patients présentaient une maladie réfractaire à la fois aux anti-CD20 et aux agents alkylants. La maladie avait progressé dans les 24 mois suivant le traitement systémique de première ligne chez 41 % des patients.

Les patients ont reçu EPKINLY en cycles de 28 jours pour un total de 12 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, selon la première de ces éventualités.

Résultats des études

L'efficacité a été établie sur la base de 2 paramètres d'évaluation principaux, soit la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global (TRG) évalués par un comité d'examen indépendant (CEI) à l'aide des critères de Lugano (2014). Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité comprenaient la réponse complète (RC) et la durée de la réponse. L'étude EPCORE FL-1 a mis en évidence une amélioration statistiquement significative au niveau de la SSP et du TRG évalués par un CEI avec EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab, comparativement à la lénalidomide et au rituximab uniquement.

Dans la population en ITT (date limite de collecte des données : 10 janvier 2025), la durée médiane du suivi des patients affectés aléatoirement au groupe traité par EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab était de 10,4 mois (plage de 0 à 27). La durée médiane du suivi des patients affectés aléatoirement au groupe traité par la lénalidomide et le rituximab uniquement était de 10,2 mois (plage de 0 à 25).

Tableau 17. **Résultats relatifs à l'efficacité dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1**

Paramètre évalué par un comité d'examen indépendant	**EPKINLY + lénalidomide et rituximab (N = 243)**	**Lénalidomide et rituximab (N = 245)**
Paramètres d'évaluation principaux		
SSP		
Nombre d'événements, n (%)	23 (9)	75 (31)
Progression de la maladie	19 (83)	63 (84)
Décès	4 (17)	12 (16)
Médiane (IC à 95 %), mois	N. A. (21,9 à N. A.)	11,2 (10,5 à N. A.)
RRI (IC à 95 %)[b,e]	0,21 (0,13 à 0,33)	
Valeur de *p*[b,d]	< 0,0001	
TRG, n (%)[c]	111 (96)	94 (81)
(IC à 95 %)	(90,2 à 98,6)	(72,7 à 87,7)
Différence au niveau du risque (IC à 95 %)[a,b]	14,9 (7,1 à 22,8)	
Valeur de *p*[b,f]	< 0,0001	
Paramètres d'évaluation secondaires clés		
Taux de RC, n%	181 (74)	106 (43)

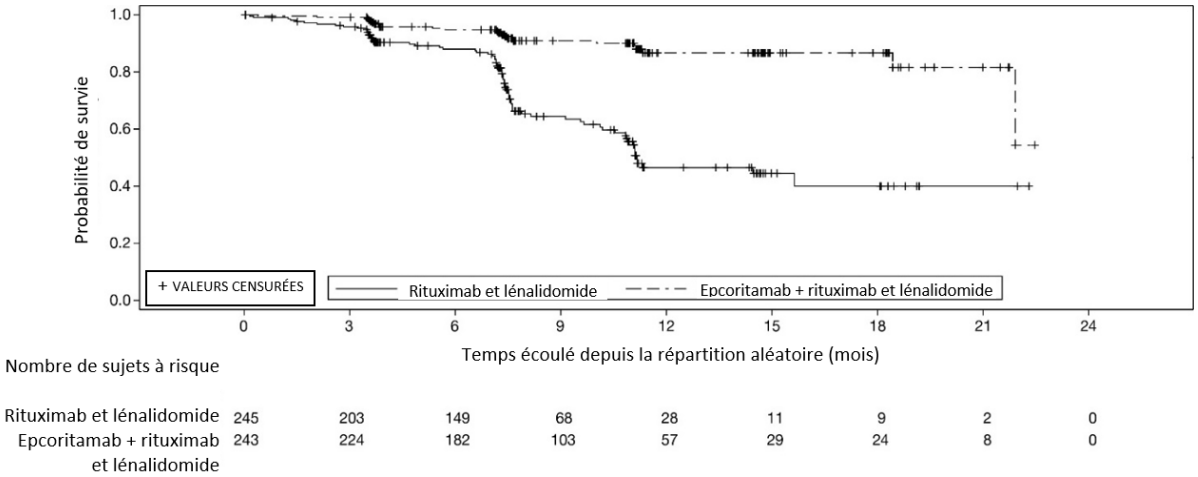
(IC à 95 %)	(68,5 à 79,8)	(37,0 à 49,7)
Différence au niveau du risque (IC à 95 %)[a,b]	31,3 (23,1 à 39,4)	
Valeur de *p*[b,f]	< 0,0001	

Abréviations : CEI = comité d'examen indépendant; IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; N. A. = non atteint; RC = réponse complète; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression; TRG = taux de réponse global.
a. Selon la méthode de Mantel-Haenszel, après ajustement pour tenir compte des facteurs de stratification lors de la répartition aléatoire.
b. Stratification selon l'antériorité de la maladie et la région.
c. Évaluation par un CEI à l'aide des critères de Lugano chez les 232 premiers patients de la population en ITT ayant fait l'objet d'un suivi d'au moins 12 mois (48 semaines) depuis la date de la répartition aléatoire.
d. Valeur de *p* (unilatérale) d'après le test de Mantel-Haenszel stratifié.
e. RRI d'après le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.
f. Valeur de *p* (unilatérale) d'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par un CEI à l'aide des critères de Lugano (2014) est illustrée à la Figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP (population en ITT) dans le cadre de l'étude EPCORE FL-1

Après un suivi médian de 14,8 mois, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun groupe.



15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Pharmacologie et (ou) toxicologie chez les animaux : Des effets correspondant généralement au mode d'action pharmacologique de l'epcoritamab ont été observés chez des macaques de Buffon. Ces effets

comprenaient des signes cliniques indésirables liés à la dose (notamment vomissements, baisse de l'activité et mortalité [aux doses élevées]) ainsi que la libération de cytokines, des altérations hématologiques réversibles, une déplétion réversible des lymphocytes B dans le sang périphérique et une diminution réversible de la cellularité lymphoïde dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Cancérogénicité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Génotoxicité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de génotoxicité.

Altération de la fertilité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité animale.

Toxicité pour la reproduction et le développement : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrEPKINLY®

Epcoritamab injectable (solution pour injection sous-cutanée) **/ Epcoritamab pour injection** (solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **EPKINLY**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**EPKINLY**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Fièvre (38 °C ou plus) et frissons, qui pourraient être les symptômes d'un effet secondaire grave appelé syndrome de libération de cytokines (SLC), lequel peut être sévère ou mortel. Les autres symptômes du syndrome de libération de cytokines pourraient comprendre les suivants : difficulté à respirer, étourdissements ou sensation de tête légère, nausées, maux de tête, battements de cœur rapides, tension artérielle basse, fatigue, vomissements, douleurs aux muscles et douleurs aux articulations.
- Problèmes neurologiques qui pourraient comprendre des symptômes comme les suivants : maux de tête, confusion, troubles de la mémoire, difficulté à parler ou lenteur de la parole, difficulté à comprendre la parole, difficulté à écrire, désorientation dans le temps ou l'espace, baisse de la vigilance, somnolence excessive, et convulsions qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger. Certains de ces symptômes pourraient être des signes d'une réaction immunitaire grave appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* ou ICANS). Ces effets, qui pourraient ne pas être graves immédiatement, peuvent survenir des jours ou des semaines après l'injection du médicament.
- Vision trouble, perte de vision ou vision double (le fait de voir 2 images d'un même objet) qui pourraient être des symptômes d'un trouble grave du cerveau potentiellement mortel appelé leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les autres symptômes de ce trouble comprennent les suivants : difficulté à parler, sensation de faiblesse ou de maladresse dans un bras ou une jambe, changements dans la manière de marcher ou problèmes d'équilibre, changements touchant la personnalité, les réflexions ou la mémoire pouvant entraîner de la confusion.
- Fièvre (38 °C ou plus), faible nombre de cellules du sang, ecchymoses (bleus ou marques foncées sur la peau) plus fréquentes et problèmes de foie qui pourraient être des symptômes d'un effet secondaire grave appelé lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH).

Votre professionnel de la santé vous surveillera afin de déceler les signes et les symptômes du syndrome de libération de cytokines ou de problèmes neurologiques durant le traitement par EPKINLY. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes à n'importe quel moment

pendant le traitement, communiquez avec votre médecin ou obtenez des soins d'urgence immédiatement.

À quoi sert EPKINLY :

Pour l'indication ci-dessous, EPKINLY a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit être vendu et acheté au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le produit agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- EPKINLY est utilisé pour traiter certaines formes de lymphomes à grandes cellules B, des cancers des cellules sanguines (cellules B cancéreuses), surtout dans les ganglions lymphatiques. EPKINLY peut être utilisé chez les adultes lorsque les cellules B cancéreuses sont réapparues après d'autres traitements ou lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionné. Il pourrait vous être prescrit si vous ne pouvez pas recevoir un traitement appelé thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor T-cell therapy* ou CAR-T) ou si vous avez déjà reçu ce traitement.

Pour l'indication ci-dessous, EPKINLY a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada a conclu son examen du dossier et que ce produit peut être vendu et acheté au Canada.

- EPKINLY est utilisé en association avec la lénalidomide et le rituximab pour le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome folliculaire (LF) qui est réapparu ou qui n'a pas répondu aux traitements antérieurs.

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

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

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne EPKINLY :

EPKINLY est un médicament anticancéreux (anticorps bispécifique) qui se lie à la surface des cellules B cancéreuses ainsi qu'à celle des cellules T (un autre type de globules blancs). Cette liaison du médicament aux 2 cibles active les cellules T, lesquelles commencent à se multiplier, ce qui aide à

détruire les cellules B cancéreuses.

Les ingrédients d'EPKINLY sont :

Ingrédients médicinaux : epcoritamab

Ingrédients non médicinaux : acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, sorbitol et eau pour injections

EPKINLY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

EPKINLY est offert en flacons à dose unique : 4 mg dans 0,8 mL de solution stérile (5 mg/mL) ou 48 mg dans 0,8 mL de solution stérile (60 mg/mL).

N'utilisez pas EPKINLY dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'epcoritamab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir « Les ingrédients d'EPKINLY sont »). Si vous n'êtes pas certain·e, consultez votre médecin avant de recevoir EPKINLY.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EPKINLY, 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 des problèmes touchant votre système nerveux, comme des convulsions;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, de rein ou de cœur;
- si vous avez une infection;
- si vous devez recevoir un vaccin ou si vous savez que vous pourriez devoir recevoir un vaccin dans un avenir proche;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

EPKINLY peut causer des effets secondaires graves qui peuvent être sévères, et même mettre la vie en danger et entraîner la mort. Ces effets comprennent le syndrome de libération de cytokines, le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices, la leucoencéphalopathie multifocale progressive et la lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Communiquez avec votre médecin ou obtenez des soins médicaux d'urgence si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous.

Syndrome de libération de cytokines. Les symptômes peuvent comprendre :

- fièvre (38 °C ou plus);
- tension artérielle basse;
- frissons;
- battements de cœur rapides;
- maux de tête.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Les symptômes peuvent comprendre :

- fièvre;

- faible nombre de cellules du sang;
- ecchymoses (bleus ou marques foncées sur la peau) plus fréquentes;
- problèmes de foie.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive. Les symptômes de ce trouble grave du cerveau potentiellement mortel peuvent comprendre :

- vision trouble;
- perte de vision ou vision double (le fait de voir 2 images d'un même objet);
- difficulté à parler;
- sensation de faiblesse ou de maladresse dans un bras ou une jambe;
- changements dans la manière de marcher ou problèmes d'équilibre;
- changements touchant la personnalité, les réflexions ou la mémoire pouvant entraîner de la confusion.

Il se peut que ces symptômes apparaissent plusieurs mois après la fin du traitement. En général, ils se développent lentement pendant des semaines ou des mois. Il est important que les membres de votre famille ou vos aidants soient informés de ces symptômes, car ils pourraient remarquer la présence de certains d'entre eux sans que vous vous en aperceviez.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices. Il s'agit d'effets sur le système nerveux qui peuvent apparaître plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'injection du médicament, et qui peuvent être légers dans un premier temps. Certains de ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices. Les symptômes de ce syndrome peuvent comprendre :

- difficulté à parler ou à écrire;
- somnolence;
- confusion/désorientation;
- faiblesse musculaire;
- convulsions;
- perte de mémoire.

Si vous remarquez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre infirmière.

Votre médecin pourrait vous prescrire des médicaments pour traiter vos effets secondaires. Il vérifiera si vous présentez ces problèmes pendant le traitement par EPKINLY.

Consultez la monographie de la lénalidomide et celle du rituximab pour obtenir de plus amples renseignements.

Autres mises en garde :

<u>Grossesse, contraception, allaitement et fertilité</u>

- Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant l'instauration du traitement. On ne dispose d'aucune donnée sur la sécurité d'emploi d'EPKINLY chez la femme enceinte. Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte. Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après avoir reçu la dernière dose.
- Parlez à votre médecin ou à votre infirmière des façons d'éviter de devenir enceinte.

- Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par EPKINLY et pendant 4 mois après avoir reçu la dernière dose. EPKINLY pourrait passer dans le lait maternel et potentiellement nuire au bébé.
- Les effets d'EPKINLY sur la fertilité masculine et féminine sont inconnus.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

- EPKINLY pourrait nuire à votre capacité à conduire un véhicule, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous présentez des symptômes qui pourraient rendre difficile la réalisation de ces activités (p. ex. fièvre, battements de cœur rapides, étourdissements, sensation de tête légère, frissons, essoufflement, etc.), évitez ces activités jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les interactions entre l'epcoritamab et les autres médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle n'ont pas été établies.

Comment utiliser EPKINLY :

Votre médecin vous injectera EPKINLY sous la peau (injection sous-cutanée) en suivant un calendrier d'administration organisé en cycles de 28 jours.

Pour les patient·e·s atteint·e·s d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Vous recevrez EPKINLY selon le calendrier suivant :

Cycle	**EPKINLY** **Calendrier d'administration**
Cycles 1 à 3	Toutes les semaines
Cycles 4 à 9	Toutes les 2 semaines
À partir du cycle 10	Toutes les 4 semaines

Pour les patient·e·s atteint·e·s d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

Vous recevrez EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab selon le calendrier suivant :

Cycle	**EPKINLY** **Calendrier d'administration**
Cycles 1 à 3	Toutes les semaines
Cycles 4 à 12	Toutes les 4 semaines

Vous recevrez le rituximab toutes les semaines pendant le cycle 1, puis toutes les 4 semaines pendant les cycles 2 à 5.

Vous recevrez la lénalidomide tous les jours (les jours 1 à 21) pendant votre traitement (cycles 1 à 12).

Il est possible que vous receviez d'autres médicaments avant l'administration d'EPKINLY dans le but d'aider à prévenir des réactions, comme la fièvre, au cycle 1 (et peut-être aux cycles suivants).

Ces autres médicaments pourraient comprendre :

- des corticostéroïdes, comme la prednisolone ou l'équivalent;
- un antihistaminique, comme la diphenhydramine;
- l'acétaminophène.

Dose habituelle :

Lymphome diffus à grandes cellules B

Les 2 premières doses, qui vous seront administrées le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg) et le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg), seront faibles pour permettre d'atténuer les effets secondaires du traitement.

La première dose complète (48 mg) d'EPKINLY vous sera administrée le jour 15 du cycle 1. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète (48 mg), vous devez rester à proximité d'un établissement de soins de santé. Votre professionnel de la santé pourrait également décider de vous hospitaliser.

Vous recevrez EPKINLY aussi longtemps que votre médecin pense que vous retirez des bienfaits du traitement.

Il se pourrait que votre médecin reporte votre traitement par EPKINLY ou l'arrête définitivement si vous présentez certains effets secondaires.

Lymphome folliculaire

Vous recevrez EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab. Afin qu'on puisse prendre en charge les effets secondaires possibles de ce traitement, on vous administrera d'abord 3 petites doses d'EPKINLY le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg), le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg) et le jour 15 du cycle 1 (3 mg).

Votre première dose complète d'EPKINLY (48 mg) vous sera administrée le jour 22 du cycle 1.

Vous recevrez EPKINLY pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 cycles, aussi longtemps que votre médecin pense que vous retirez des bienfaits du traitement.

Il se pourrait que votre médecin reporte votre traitement par EPKINLY ou l'arrête définitivement si vous présentez certains effets secondaires.

La lénalidomide sera administrée par la bouche à raison de 20 mg 1 fois par jour (du jour 1 au jour 21) pendant les cycles 1 à 12, et le rituximab sera administré par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m^2 toutes les semaines pendant le cycle 1 (les jours 1, 8, 15 et 22), puis toutes les 4 semaines pendant les cycles 2 à 5 (le jour 1). Il se pourrait que vous receviez une dose réduite de lénalidomide si vous avez des problèmes aux reins.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'EPKINLY, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même

en l’absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir une injection d’EPKINLY, prenez immédiatement un autre rendez-vous. Il est très important de ne manquer aucune dose pour que le traitement soit pleinement efficace.

Effets secondaires possibles de l’utilisation d’EPKINLY :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez EPKINLY. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Vous pourriez présenter un seul ou plusieurs de ces symptômes.

EPKINLY pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête;
- infections bactériennes, comme une infection urinaire;
- diminution de l’appétit;
- infections virales, comme une infection des poumons (pneumonie);
- nausées;
- diarrhée;
- vomissements;
- fatigue;
- réactions au point d’injection;
- douleurs abdominales (douleurs dans la région du ventre);
- douleurs au dos;
- enflure;
- constipation.

Visibles dans les résultats des analyses de sang :

- faible nombre de certains globules blancs (neutropénie), ce qui pourrait entraîner une fièvre ou des symptômes d’infection, p. ex. frissons, mal de gorge, essoufflement, congestion, diarrhée;
- faible nombre de globules rouges, ce qui peut causer une fatigue (anémie);
- faible nombre de plaquettes, ce qui pourrait vous rendre plus susceptible aux bleus ou aux saignements (thrombocytopénie);
- faible taux de potassium dans le sang.

Fréquents (pouvant toucher jusqu’à 1 personne sur 10) :

- pneumonie (infection des poumons);
- fièvre due à une infection, lorsque vous présentez un faible nombre de globules blancs (neutropénie fébrile);
- enflure et sensibilité des ganglions lymphatiques, douleur à la poitrine, toux ou difficulté à respirer, douleur au siège de la tumeur (flambée tumorale);

- syndrome de lyse tumorale (dégradation rapide des cellules tumorales entraînant des changements dans la composition chimique du sang et des lésions aux organes, comme les reins, le cœur et le foie);
- difficulté à dormir;
- excès de liquide autour des poumons qui rend la respiration difficile (épanchement pleural);
- augmentation de la fréquence cardiaque;
- toux;
- difficulté à respirer;
- douleurs aux os et aux articulations;
- frissons;
- infections fongiques (causées par un type de microbes, appelés champignons);
- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- confusion.

Visibles dans les résultats des analyses de sang :

- faible taux de phosphates, de potassium, de magnésium ou de sodium dans le sang;
- élévation du taux de protéines du foie dans le sang, ce qui pourrait indiquer des problèmes de foie (alanine aminotransférase ou ALT).

EPKINLY en association avec la lénalidomide et le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- infections des voies respiratoires supérieures;
- COVID-19;
- infection des poumons (pneumonie);
- hypogammaglobulinémie, affection où le corps ne produit pas assez d'anticorps pour lutter contre les infections;
- difficulté à dormir;
- effets sur le système nerveux (changements neurologiques);
- maux de tête;
- diarrhée;
- constipation;
- nausées;
- éruption cutanée;
- fatigue;
- réactions au point d'injection;
- fièvre;
- élévation des résultats des analyses du foie, qui permettent d'évaluer le fonctionnement du foie.

Visibles dans les résultats des analyses de sang :

- faible nombre de certains globules blancs (neutropénie);
- faible nombre de globules rouges, ce qui peut causer une fatigue (anémie);

- faible nombre de plaquettes, ce qui pourrait vous rendre plus susceptible aux bleus ou aux saignements (thrombocytopénie);
- faible nombre, mesuré dans le cadre d'analyses sanguines, de lymphocytes (type de globules blancs; lymphopénie), ce qui pourrait nuire à la capacité du corps à lutter contre les infections;
- faible taux de potassium dans le sang.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection virale pouvant causer des symptômes tels que fièvre, douleur, rougeur et (ou) difficulté à respirer (infection à cytomégalovirus);
- infection virale touchant la bouche ou les organes génitaux (infection par le virus de l'herpès);
- fièvre due à une infection lorsque vous présentez un faible nombre de globules blancs (neutropénie fébrile), inflammation des muqueuses, c'est-à-dire des tissus humides qui tapissent les appareils digestif, respiratoire et génito-urinaire.

Informez tout de suite votre médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des symptômes indicateurs des effets secondaires graves qui suivent. Vous pourriez présenter un seul ou plusieurs de ces symptômes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Très fréquent			
Syndrome de libération de cytokines : fièvre, tension artérielle basse, frissons, battements de cœur rapides, difficulté à respirer, respiration difficile / faible taux d'oxygène dans le sang, maux de tête		√	
Fréquent			
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices : difficulté à parler ou à écrire, somnolence, confusion/désorientation, faiblesse musculaire, convulsions, perte de mémoire		√	
Infections graves : fièvre, frissons, difficulté à respirer, sensation de brûlure en urinant, confusion		√	
Syndrome de lyse tumorale : problèmes de rein (faiblesse, essoufflement, fatigue, confusion), problèmes de cœur (battements de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
cœur irréguliers, plus rapides ou plus lents, ou cœur qui palpite), vomissements, diarrhée, picotements dans la bouche, les mains ou les pieds, crampes musculaires			
Peu fréquent			
Lymphohistiocytose hémophagocytaire : fièvre, faible nombre de cellules du sang, ecchymoses (bleus ou marques foncées sur la peau) plus fréquentes, problèmes de foie		√	
Leucoencéphalopathie multifocale progressive : Les symptômes de ce trouble grave du cerveau potentiellement mortel peuvent comprendre : vision trouble, perte de vision ou vision double (le fait de voir 2 images d'un même objet), difficulté à parler, sensation de faiblesse ou de maladresse dans un bras ou une jambe, changements dans la manière de marcher ou problèmes d'équilibre, changements touchant la personnalité, les réflexions ou la mémoire pouvant entraîner de la confusion.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

EPKINLY sera conservé par le médecin, l'infirmière ou le pharmacien à l'hôpital ou à la clinique. Voici comment conserver correctement EPKINLY :

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

Réfrigérer pendant la conservation et le transport (à une température comprise entre 2 et 8 °C).

Laisser le flacon dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler ni agiter EPKINLY.

Pour en savoir plus sur EPKINLY :

- Parlez-en avec 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 se trouve sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.abbvie.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Date d'approbation : 2026-09-17

EPKINLY® est une marque de commerce d'AbbVie Biotechnology Ltd.

Toutes les marques de commerce et tous les noms de produits, noms d'entreprises ou logos figurant dans ce document qui ne sont pas des marques de commerce détenues par AbbVie ou accordées sous licence à AbbVie sont utilisés à des fins d'identification uniquement et appartiennent à leurs propriétaires respectifs. Aucun droit ou licence n'est accordé à AbbVie de façon implicite ou autrement pour l'utilisation de marques de commerce appartenant à des tiers.