

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament TALVEY® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament TALVEY®. (RMA version 07/2024)

TALVEY® (talquetamab)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Guide des professionnels de santé pour l'identification, le traitement et le suivi de la toxicité neurologique.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire et/ou d'utiliser et/ou de délivrer Talvey®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé ».

Table des matières

Indication thérapeutique _____	4
Objectif de ce guide _____	4
Identification de la toxicité neurologique, dont l'ICANS _____	5
Risque de toxicité neurologique, dont l'ICANS _____	6
Prise en charge de la toxicité neurologique, dont l'ICANS _____	8
Prise en charge de la toxicité neurologique, hors ICANS _____	12
Surveillance de la toxicité neurologique, dont l'ICANS _____	13
Déclaration des effets indésirables suspectés _____	14
Glossaire _____	15
Annexe I : Prise en charge du SRC _____	16-17
Notes _____	18-19

Indication thérapeutique

TALVEY est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Objectif de ce guide

Ce guide est destiné à tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire ou administrer du talquetamab.

Objectifs clés

- Faciliter l'identification de la toxicité neurologique, dont l'ICANS
- S'assurer de la sensibilisation au risque de toxicité neurologique, dont l'ICANS et aux recommandations pour aider à minimiser le risque*
- Faciliter le traitement de la toxicité neurologique, dont l'ICANS
- Faciliter la surveillance de la toxicité neurologique, dont l'ICANS
- S'assurer que les effets indésirables sont reportés de façon adéquate et appropriée

* y compris l'information sur la fréquence, la sévérité et le délai d'apparition observé chez les patients qui ont reçu un traitement par talquetamab

Identification de la toxicité neurologique dont l'ICANS

- Les **signes et symptômes cliniques de l'ICANS** peuvent inclure, sans s'y limiter :

État confusionnel

Somnolence

Diminution du niveau de conscience

Léthargie

Désorientation

Bradyphrénie

- L'apparition d'un ICANS peut être simultanée au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou survenir en l'absence de SRC.

Risque de toxicité neurologique, dont l'ICANS

Événements signalés dans MonumentAL-1

Des toxicités neurologiques graves ou mettant en jeu le pronostic vital, y compris des ICANS, sont survenues après le traitement par TALVEY

- Dans l'étude MonumentAL-1 (N = 339), des événements de toxicité neurologique ont été signalés chez **29 % des patients** recevant TALVEY.
 - L'événement de toxicité neurologique le plus fréquemment rapporté était la **céphalée** (9 %).
 - Sur les 265 patients de la phase 2, **un ICANS est survenu chez 9,8 %** (n = 26) des patients.
- Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du talquetamab chez les **patients atteints de myélome avec atteinte du SNC** ou une autre pathologie du SNC cliniquement pertinente*.
- Le **Tableau 1** et le **Tableau 2** donnent un aperçu des **événements les plus importants signalés** pour les toxicités neurologiques, y compris l'ICANS, dans MonumentAL-1.

Tableau 1. Toxicité neurologique signalée, y compris l'ICANS, dans MonumentAL-1 (N = 339)

	MonumentAL-1 (N = 339)
Incidence de toxicité neurologique, %	
Grade 1	17
Grade 2	11
Grade 3	2,3
Grade 4	0,3

* Les patients atteints de myélome avec atteinte du SNC ou une autre pathologie du SNC cliniquement pertinente étaient exclus de l'étude MonumentAL-1 en raison du risque potentiel d'ICANS.

Tableau 2. ICANS signalés dans la phase 2 de MonumentAL-1 (n = 265)

	Phase 2 de MonumentAL-1 (n = 265)
Incidence des ICANS	
Tous les grades, %	9,8
Grades 3/4, %	2,3
Plus d'un événement, %	3
Simultané avec SRC*, %	68
Événements fatals, n	1
Manifestations cliniques les plus courantes d'ICANS, %	
État confusionnel	3,8
Désorientation	1,9
Somnolence	1,9
Diminution du niveau de conscience	1,9
Délai médian d'apparition de l'ICANS, heure	28
Événements d'ICANS dans les 48 heures suivant la dernière dose, %	68
Événements d'ICANS après 48 heures suivant la dernière dose, %	32
Durée médiane de l'ICANS, heure	9

La plupart des patients ont présenté un ICANS pendant la période d'escalade, après la dose de 0,01 mg/kg, la dose de 0,06 mg/kg ou la dose initiale du traitement (0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg) (3 % chacun).

* Pendant ou dans les 7 jours suivant la résolution du SRC

Prise en charge de la toxicité neurologique, dont l'ICANS

- Au premier signe de toxicité neurologique, dont d'ICANS, une **évaluation neurologique** doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées.
- En cas d'ICANS ou d'autres toxicités neurologiques, TALVEY doit être **suspendu ou arrêté** en fonction de la sévérité, et les recommandations de prise en charge doivent être suivies.
 - Les recommandations de prise en charge de l'ICANS sont résumées dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4**.
- **Des soins intensifs et un traitement de support** doivent être mis en place en cas de toxicité neurologique sévère ou engageant le pronostic vital, dont l'ICANS.

TALVEY doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères, y compris le SRC et la toxicité neurologique, dont l'ICANS.

Tableau 3. Recommandations de prise en charge de l'ICANS

Grade de l'ICANS ^{a,b}	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
<p>Grade 1 Score ICE^c 7–9 ou niveau de conscience diminué^d : se réveille spontanément.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge du SRC selon l'Annexe 1. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation et une évaluation en neurologie, à la discrétion du médecin.
	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à résolution de l'ICANS. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. 	
<p>Grade 2 Score ICE^c 3–6 ou niveau de conscience diminué^d : se réveille à la voix.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le tocilizumab conformément à l'Annexe 1 pour la prise en charge du SRC. • En l'absence d'amélioration après l'initiation du tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone^e par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.
	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à résolution de l'ICANS. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire. • Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance. 	

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause. ^b D'après la classification de l'ASTCT 2019 pour l'ICANS.¹

^c Si le patient peut être éveillé et est en mesure de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), évaluer ce qui suit : **Orientation** (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; **Nommer** (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; **Suivre des ordres** (par ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; **Écriture** (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et **Attention** (compter à rebours par dix à partir de 100 = 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. ^d Attribuable à aucune autre cause. ^e Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

1. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Grade de l'ICANS ^{a,b}	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
<p>Grade 3 Score ICE^c 0–2 (Si le score ICE est de 0, mais que le patient peut être réveillé [par ex., éveillé avec une aphasie globale] et en mesure d'effectuer l'évaluation) ou niveau de conscience diminué^d : ne se réveille qu'au stimulus tactile, ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou • crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, <p>ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le tocilizumab conformément à l'Annexe 1 pour la prise en charge du SRC. • Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. <p>Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. Envisager une consultation en neurologie et avec d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie, si nécessaire.</p> <p>Première apparition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à résolution de l'ICANS. • Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance. <p>Récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par TALVEY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause. ^b D'après la classification de l'ASTCT 2019 pour l'ICANS.¹
^c Si le patient peut être éveillé et est en mesure de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), évaluer ce qui suit : **Orientation** (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; **Nommer** (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; **Suivre des ordres** (par ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; **Écriture** (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et **Attention** (compter à rebours par dix à partir de 100 = 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. ^d Attribuable à aucune autre cause. ^e Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

1. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Grade de l'ICANS ^{a,b}	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
<p>Grade 4 Score ICE^c 0 (Le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE) ou niveau de conscience diminué^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s'éveiller, ou stupeur ou coma, ou crises convulsives^d, soit : crise prolongée (> 5 minutes) engageant le pronostic vital du patient, ou crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial dans l'intervalle, ou troubles moteurs^d : faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral^d, avec des signes/symptômes tels que : œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou postures de décérébration ou de décortication, ou paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de Cushing. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab conformément à l'Annexe 1 pour la prise en charge du SRC. Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. En solution alternative, envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours ou plus. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. En solution alternative, envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, traiter comme ci-dessus.

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause. ^b D'après la classification de l'ASTCT 2019 pour l'ICANS.¹ ^c Si le patient peut être éveillé et est en mesure de réaliser l'examen d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), évaluer ce qui suit : **Orientation** (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; **Nommer** (nommer 3 objets, par ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; **Suivre des ordres** (par ex. « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; **Écriture** (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et **Attention** (compter à rebours par dix à partir de 100 = 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. ^d Attribuable à aucune autre cause. ^e Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

1. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Prise en charge de la toxicité neurologique, hors ICANS

Tableau 4. Recommandations pour la prise en charge de la toxicité neurologique, hors ICANS

Sévérité ^a	Mesures à prendre		
Grade 1	<ul style="list-style-type: none">• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à la résolution ou la stabilisation des symptômes de toxicité neurologique^b.		
Grade 2	<ul style="list-style-type: none">• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à l'amélioration des symptômes de toxicité neurologique au Grade 1 ou inférieur^b.• Fournir des traitements de support.		
Grade 3	<table border="0"><tr><td><u>Première apparition :</u><ul style="list-style-type: none">• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à l'amélioration des symptômes de toxicité neurologique au Grade 1 ou inférieur^b.• Fournir des traitements de support.</td><td><u>Récurrence :</u><ul style="list-style-type: none">• Arrêter définitivement l'administration de TALVEY.• Fournir un traitement de support, qui peut inclure des soins intensifs.</td></tr></table>	<u>Première apparition :</u> <ul style="list-style-type: none">• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à l'amélioration des symptômes de toxicité neurologique au Grade 1 ou inférieur^b.• Fournir des traitements de support.	<u>Récurrence :</u> <ul style="list-style-type: none">• Arrêter définitivement l'administration de TALVEY.• Fournir un traitement de support, qui peut inclure des soins intensifs.
<u>Première apparition :</u> <ul style="list-style-type: none">• Suspendre l'administration de TALVEY jusqu'à l'amélioration des symptômes de toxicité neurologique au Grade 1 ou inférieur^b.• Fournir des traitements de support.	<u>Récurrence :</u> <ul style="list-style-type: none">• Arrêter définitivement l'administration de TALVEY.• Fournir un traitement de support, qui peut inclure des soins intensifs.		
Grade 4	<ul style="list-style-type: none">• Arrêter définitivement le traitement par TALVEY.• Fournir un traitement de support, qui peut inclure des soins intensifs.		

^a Basée sur les critères communs de terminologie de l'institut national du cancer pour les événements indésirables (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), Version 4.03. ^b Voir le RCP pour les recommandations de réintroduction de TALVEY après des reports de dose.

Surveillance de la toxicité neurologique, dont l'ICANS

Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes de toxicité neurologique et traités rapidement.

Il convient de demander aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes de toxicité neurologique y compris d'ICANS.

- En cas d'ICANS ou d'autres toxicités neurologiques, TALVEY doit être **suspendu ou arrêté** en fonction de la sévérité, et les recommandations de prise en charge doivent être suivies.
 - Les recommandations de prise en charge de l'ICANS sont résumées dans le **Tableau 3 et le Tableau 4.**
- Au premier signe de toxicités neurologiques, y compris d'ICANS, le patient doit être **immédiatement évalué** et traité par des soins de support en fonction de la sévérité.
- Les patients qui présentent un ICANS de grade 2 ou plus doivent être informés de rester **à proximité d'un établissement de santé** et de faire l'objet d'une surveillance des signes et des symptômes pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY.
- En raison de la possibilité de survenue d'ICANS, il convient de demander aux patients d'**éviter de conduire ou d'utiliser des machines pendant** la période d'escalade de dose et pendant 48 heures suivant la fin de cette période, et en cas de nouvelle apparition de tout symptôme neurologique, jusqu'à résolution des symptômes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

- La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.
- Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de TALVEY à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS : www.afmps.be. La fiche de notification en version papier remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par e-mail à : adr@afmps.be

Les effets indésirables liés à l'utilisation de TALVEY peuvent également être notifiés à l'équipe d'information médicale de Janssen au numéro de téléphone 0800/93377 ou par e-mail à info_belux@its.jnj.com.

- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.
- Lorsque vous déclarez un effet secondaire suspecté, fournissez autant d'informations que possible, y compris des informations sur les antécédents médicaux, l'utilisation concomitante de médicaments, le début et la date du traitement.

Glossaire

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire)
SNC	Système nerveux central
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
ICANS	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICE	Encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Annexe I : Prise en charge du SRC

Tableau 5. Recommandations de prise en charge du SRC

Grade du SRC ^a	Mesures à prendre avec TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticoïdes ^c
Grade 1 Température ≥ 38 °C ^d	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre TALVEY jusqu'à la résolution du SRC. Administrer la prémédication avant la dose suivante de TALVEY. 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être envisagé. 	<ul style="list-style-type: none"> Sans objet.
Grade 2 Température ≥ 38 °C ^d avec soit : <ul style="list-style-type: none"> Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, ou Besoin en oxygène par canule nasal^e à faible débit ou insufflateur. 	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre TALVEY jusqu'à la résolution du SRC. Administrer la prémédication avant la dose suivante de TALVEY. Surveiller le patient pendant 48 heures après la dose suivante de TALVEY. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé pendant la surveillance. 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab^c 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum. 	<ul style="list-style-type: none"> En l'absence d'amélioration dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour, ou 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Maintenir le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.

^a D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC¹. ^b Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. ^c Traiter les SRC non répondeurs selon les recommandations en vigueur. ^d Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., tocilizumab ou corticoïdes). ^e La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

1. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Grade du SRC ^a	Mesures à prendre avec TALVEY	Tocilizumab ^b	Corticoïdes ^c
<p>Grade 3</p> <p>Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, ou Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^e, masque facial, masque sans réinhalation ou masque Venturi. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Durée < 48 heures</u> Conformément au grade 2. <u>Récurrent ou durée ≥ 48 heures</u> Arrêter définitivement le traitement par TALVEY. 	<ul style="list-style-type: none"> Administer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum. 	<ul style="list-style-type: none"> En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou de la dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Maintenir le corticoïde jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
<p>Grade 4</p> <p>Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{d}}$ avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), ou Besoin en oxygène de pression positive (par ex., ventilation à pression positive continue [CPAP : continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [bilevel positive airway pressure, BiPAP], intubation et ventilation mécanique). 	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement par TALVEY. 	<ul style="list-style-type: none"> Administer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, si les symptômes ne répondent pas aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Ne pas dépasser un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; total de 4 doses maximum. 	<ul style="list-style-type: none"> Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la discrétion du médecin. En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager d'autres immunosuppresseurs^c.

^a D'après la classification de l'ASTCT pour le SRC¹. ^b Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. ^c Traiter les SRC non répondeurs selon les recommandations en vigueur. ^d Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hyposie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokines (par ex., tocilizumab ou corticoïdes). ^e La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

1. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

