

Monographie de produit
Avec renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **TZIELD®**

Téplizumab pour injection

Injection, 2 mg par 2 mL (1 mg/mL) pour perfusion intraveineuse

Lignée cellulaire recombinante d'ovaire de hamster chinois (CHO) Anticorps monoclonal anti-CD3

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Steeles Avenue West,
Toronto (Ontario)
M2R 3T4

Date d'approbation :
2025-05-05

Sanofi version 1.1 datée du 14 août 2025

Numéro de contrôle : 289990

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de l'autorisation

Table des matières

Certaines sections 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 I: Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications.....	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie.....	4
2. Contre-indications	4
4. Posologie et administration	4
4.1. Considérations posologiques.....	4
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4. Administration	7
4.5. Dose oubliée	7
5. Surdose	8
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	8
7. Mises en garde et précautions	8
Généralités	8
Conduite et utilisation de machines.....	9
Système sanguin et lymphatique	9
Système immunitaire	9
Surveillance et examens de laboratoire.....	10
Santé reproductive	11
7.1. Populations particulières.....	11
7.1.1. Grossesse	11
7.1.2. Allaitement.....	12
7.1.3. Enfants et adolescents.....	12

7.1.4. Personnes âgées	12
8. Effets indésirables.....	12
8.1. Aperçu des effets indésirables	12
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	16
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9. Interactions médicamenteuses	17
9.4. Interactions médicament-médicament.....	17
9.5. Interactions médicament-aliment.....	17
9.6. Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire.....	17
10. Pharmacologie clinique	18
10.1. Mode d'action	18
10.2. Pharmacodynamie	18
10.3. Pharmacocinétique	18
10.4. Immunogénicité	19
11. Conservation, stabilité et mise au rebut	19
Partie 2: Renseignements scientifiques	20
13. Renseignements pharmaceutiques	20
14. Études cliniques.....	21
14.1. Études cliniques par indication	21
15. Microbiologie	25
16. Toxicologie non clinique.....	25
Renseignements destinés aux patients	27

Partie I: Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

TZIELD (téplizumab) est indiqué pour :

- retarder l'apparition du diabète de type 1 de stade 3 chez les adultes et les enfants de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (8 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TZIELD dans la population pédiatrique des enfants âgés de ≥ 8 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section 14, Études cliniques).

Pédiatrie (< 8 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique des enfants âgés de < 8 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2. Contre-indications

L'administration de TZIELD est contre-indiquée chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, au téplizumab ou à l'un de ses excipients (voir la section 7, Mises en garde et précautions). Pour obtenir la liste complète des ingrédients de TZIELD, veuillez consulter la section 6, « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Sélection du patient

Sélectionner les adultes et les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus pour le traitement par TZIELD qui ont reçu un diagnostic de diabète de type 1 de stade 2.

- Confirmer le stade 2 du diabète de type 1 en documentant :
 - Au moins deux auto-anticorps positifs contre les cellules des îlots pancréatiques
 - Dysglycémie* sans hyperglycémie manifeste
- S'assurer que les antécédents cliniques du patient ne suggèrent pas un diabète de type 2.

* Dans l'étude TN-10, la dysglycémie était définie comme une tolérance anormale au glucose lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) effectuée dans les 7 semaines précédant la visite initiale, avec un résultat correspondant à l'un des critères suivants :

- (i) glycémie plasmatique à jeun de $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) et de < 7,0 mmol/L (< 126 mg/dL); ou
- (ii) glycémie plasmatique à 2 heures après une HGPO avec 75 g de glucose de $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL) et de < 11,1 mmol/L (200 mg/dL); ou

(iii) glycémie plasmatique à 30, 60 ou 90 minutes après une HGPO avec 75 g de glucose de $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL).

Évaluation de laboratoire et vaccination avant l'instauration

- Avant d'instaurer le traitement par TZIELD, obtenir un hémogramme complet (avec numération différentielle) et les taux d'enzymes hépatiques.
- L'utilisation de TZIELD n'est pas recommandée chez les patients présentant ce qui suit (voir la section 7, Mises en garde et précautions) :
 - Numération lymphocytaire inférieure à 10^9 lymphocytes/L
 - Hémoglobine inférieure à 100 g/L
 - Numération plaquettaire inférieure à 150×10^9 plaquettes/L
 - Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,5 \times 10^9$ neutrophiles/L
 - Taux d'ALT ou d'AST supérieur à 1.5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de bilirubine supérieur à 1,5 fois la LSN
 - Signes cliniques ou valeurs de laboratoire évoquant une infection aiguë par le virus Epstein-Barr (VEB) ou le cytomégalovirus (CMV)
 - Infection active grave ou chronique, autre que des infections cutanées localisées*
- Administrer tous les vaccins appropriés en fonction de l'âge avant d'instaurer le traitement par TZIELD (voir la section 7, Mises en garde et précautions) :
 - Administrer les vaccins (vivants) atténués au moins 8 semaines avant le début du traitement.
 - Administrer les vaccins (tués) inactivés ou les vaccins à ARNm au moins 2 semaines avant le début du traitement.

** Dans l'étude TN-10 et d'autres études menées sur le téplizumab dans le cadre du programme de développement clinique, des analyses initiales ont été effectuées pour détecter les infections suivantes : test à la tuberculine (PPD), anticorps anti-VIH, anti-hépatite B (anticorps anti-HBc et antigène HBs) et anti-hépatite C, anticorps anti-cytomégalovirus (IgG et IgM du CMV) et charge virale, ainsi qu'anticorps anti-virus Epstein-Barr (IgG et IgM du VEB et antigène nucléaire d'Epstein-Barr [EBNA]) et charge virale, selon les indications.*

Prémédication

Administrer une prémédication avant la perfusion de TZIELD pendant les 5 premiers jours de traitement, au minimum, avec :

- (1) un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou de l'acétaminophène; et
- (2) un antihistaminique; et
- (3) (facultatif) un antiémétique (voir la section 7, Mises en garde et précautions).

Administrer des doses supplémentaires de prémédication au besoin.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Administrer TZIELD par perfusion intraveineuse (sur une période minimale de 30 minutes), en utilisant une dose basée sur la surface corporelle (SC), une fois par jour pendant 14 jours consécutifs comme suit :

- Jour 1 : 65 mcg/m²
- Jour 2 : 125 mcg/m²
- Jour 3 : 250 mcg/m²

- Jour 4 : 500 mcg/m²
- Jours 5 à 14 : 1030 mcg/m²

Ne pas administrer deux doses le même jour.

Calcul de la surface corporelle (SC), de la dose et du volume de la solution médicamenteuse :

SC :

Dans l'essai clinique TN-10, la formule de Mosteller a été utilisée pour calculer la SC, comme indiqué ci-dessous. D'autres méthodes de calcul sont également jugées acceptables. Il est recommandé d'utiliser un calculateur de SC.

$$SC \text{ (en m}^2\text{)} = [(taille \text{ en cm}) \times (poids \text{ en kg})/3600]^{1/2}$$

Par exemple, pour un patient d'une taille de 160 cm et d'un poids de 65 kg :

$$SC = [(160 \times 65)/3600]^{1/2} = 1,70 \text{ m}^2$$

Dose :

Par conséquent, la dose de téplizumab le jour 1 serait = dose le jour 1 X SC = 65 mcg/m² X 1,70 m² = 110,5 mcg de téplizumab.

Volume de solution médicamenteuse :

Comme indiqué à l'étape 5 de la section 4.4 ci-dessous, la solution diluée de 20 mL est de 100 mcg/mL. Étant donné que la dose souhaitée calculée est de 110,5 mcg, un volume de 1,1 mL de solution diluée correspond à la quantité appropriée à ajouter à la poche de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse, comme décrit à l'étape 7 de la section 4.4, afin d'obtenir une perfusion intraveineuse contenant environ 110,5 mcg de téplizumab.

Ajustements posologiques

Patients pédiatriques :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques âgés de moins de 8 ans.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les enfants ou les adolescents âgés de 8 à < 18 ans (voir la section 1, Indications, 1.1 Pédiatrie).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique sur TZIELD n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique sur TZIELD n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

4.4. Administration

Administrer TZIELD par perfusion intraveineuse sur une période minimale de 30 minutes.

Préparation pour l'administration intraveineuse :

1. TZIELD doit être dilué avant l'utilisation.
2. En préparation pour la dilution, inspecter TZIELD visuellement avant l'utilisation (la solution fournie est limpide et incolore). Ne pas utiliser TZIELD si des particules ou une coloration sont observées.
3. Préparer TZIELD en utilisant une technique aseptique. Chaque flacon est exclusivement réservé à un usage unique.
4. Préparer :
 - a. un flacon de verre stérile contenant 18 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou
 - b. une poche pour perfusion intraveineuse en polychlorure de vinyle (PVC) contenant 18 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.
5. Retirer 2 mL de TZIELD du flacon et les ajouter lentement à la solution injectable de 18 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. Mélanger doucement en retournant lentement le flacon ou en remuant doucement la poche pour perfusion intraveineuse. La solution diluée de 20 mL qui en résulte contient 100 mcg/mL de téplizumab.
6. À l'aide d'une seringue de taille appropriée (p. ex., 5 mL), retirer le volume de solution diluée de TZIELD requis pour la dose calculée de cette journée de la solution à 100 mcg/mL (voir la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique, *Calcul de la surface corporelle (SC), de la dose et du volume de la solution médicamenteuse*).
7. Ajouter lentement le contenu de la seringue contenant la dose de TZIELD à une poche pour perfusion intraveineuse en PVC contenant 25 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Remuer doucement la poche pour perfusion afin de s'assurer que la solution se mélange suffisamment. Ne pas agiter.

Important :

Selon les exigences posologiques en fonction de la SC (p. ex., $> 1,94 \text{ m}^2$), 2 flacons pourraient être nécessaires pour les jours 5 à 14. Pour s'assurer que la dose complète pour chaque jour est incluse dans une poche pour perfusion intraveineuse :

- Préparer 2 solutions de dilution de 20 mL chacune.
 - Ajouter le volume cumulatif pour la dose calculée dans une seule poche pour perfusion intraveineuse.
8. Jeter toute portion inutilisée de la solution diluée de TZIELD qui reste dans le flacon de verre stérile ou la poche pour perfusion intraveineuse en PVC.
 9. Amorcer la perfusion de TZIELD dans les 2 heures suivant la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution pour perfusion à température ambiante [de 15 °C à 30 °C] et terminer la perfusion dans les 4 heures suivant le début de la préparation. Jeter la solution pour perfusion si elle n'est pas administrée dans les 4 heures suivant la préparation.

4.5. Dose oubliée

Si une perfusion prévue de TZIELD est manquée, reprendre le traitement en administrant toutes les doses restantes lors des jours consécutifs pour terminer la série de traitement de 14 jours. Par exemple, si la dose du jour 3 est oubliée, administrer la dose prévue pour le jour 3 lors de la prochaine administration disponible.

5. Surdose

Aucun cas de surdose de TZIELD n'a été signalé.

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

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
perfusion intraveineuse	Solution stérile de 2 mg/2 mL de téplizumab dans un flacon à dose unique	chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate de sodium dibasique, phosphate monosodique monohydrate et polysorbate 80.

Description

TZIELD est fourni dans un flacon de verre borosilicaté de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butylique et d'un sceau en aluminium avec un couvercle amovible en polypropylène coloré.

Chaque emballage contient 1 flacon.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Vaccins

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants atténués chez les patients traités par TZIELD n'a pas été étudiée. De plus, TZIELD peut interférer avec la réponse immunitaire à la vaccination et diminuer l'efficacité du vaccin.

- Administrer tous les vaccins appropriés en fonction de l'âge avant d'instaurer le traitement par TZIELD (voir la section 4.1, « Considérations posologiques », « Examens de laboratoire et vaccination avant l'instauration »).
- Les vaccins inactivés ou à ARNm ne sont pas recommandés au cours des 2 semaines précédant le début du traitement par TZIELD, pendant le traitement, et jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement.

- Les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés au cours des 8 semaines précédant le début du traitement par TZIELD, pendant le traitement, et jusqu'à 52 semaines après la fin du traitement.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude concernant les effets du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Des cas de fatigue ont été signalés chez des patients recevant TZIELD, ce qui devrait être pris en compte lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Lorsqu'ils prennent TZIELD, les patients doivent être avertis de ne pas conduire, de ne pas utiliser des machines dangereuses ou de ne pas s'adonner à des activités qui exigent de la vigilance ou une coordination physique s'ils ressentent l'un de ces effets.

Système sanguin et lymphatique

Lymphopénie

Dans les essais cliniques, 80 % des patients traités par TZIELD ont présenté une lymphopénie comparativement à 17 % des patients du groupe témoin. Chez environ 70 % des participants traités par TZIELD qui ont présenté une lymphopénie, les taux de lymphocytes ont commencé à se rétablir après le cinquième jour de traitement et sont revenus aux valeurs en prémédication dans les deux semaines suivant la fin du traitement et sans interruption de la dose. Une lymphopénie grave ($< 0,5 \times 10^9$ cellules/L) d'une durée d'une semaine ou plus est survenue chez 0,9 % des patients traités par TZIELD, et 0,5 % des patients traités par TZIELD ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une lymphopénie (voir la section 8, « Effets indésirables »).

Surveiller le nombre de globules blancs pendant la période de traitement. Arrêter le traitement par TZIELD en cas de lymphopénie grave et prolongée ($< 0,5 \times 10^9$ cellules/L d'une durée d'une semaine ou plus).

Dans les essais cliniques, avant d'instaurer le traitement par le téplizumab, un hémogramme complet avec numération différentielle a été obtenu. Pendant la période de traitement, l'hémogramme complet et la numération différentielle devraient être surveillés. La surveillance de l'hémogramme complet et de la numération différentielle a été effectuée dans le cadre de l'essai clinique principal (TN-10) les jours suivants pendant la période de traitement : 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11 et 13, ainsi que le jour 20 et à la semaine 6. Veuillez noter que le jour 0 correspond au premier jour d'administration du téplizumab.

Système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines

Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC) ont été observés chez des patients traités par TZIELD. Dans les essais cliniques, un SLC a été signalé chez 6 % des patients traités par TZIELD comparativement à 1 % des patients du groupe témoin pendant la période de traitement et jusqu'à 28 jours après la dernière administration du médicament à l'étude. Les manifestations du SLC chez les patients traités par TZIELD comprenaient de la fièvre, des nausées, de la fatigue, des maux de tête, une myalgie, une arthralgie, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT), une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (AST) et une augmentation de la bilirubine totale. Ces manifestations sont généralement survenues pendant les 5 premiers jours du traitement par TZIELD (voir la section 8, Effets indésirables).

Pour atténuer le SLC :

- Administrer en prémédication des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des antiémétiques avant le traitement par TZIELD (voir la section 4.1, « Considérations posologiques », « Prémédication »).
- Surveiller les enzymes hépatiques et la bilirubine pendant le traitement. Arrêter le traitement par TZIELD chez les patients présentant un taux élevé d'ALT ou d'AST de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine de plus de 2 fois la LSN, à l'exception de ceux qui ont reçu un diagnostic de syndrome de Gilbert.

Pour traiter le SLC :

- Administrer un traitement avec des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des antiémétiques. Surveiller attentivement et traiter conformément aux lignes directrices locales. En cas de SLC grave, envisager de suspendre temporairement le traitement pendant 1 à 2 jours (et administrer les doses restantes pour terminer la série complète de 14 jours lors de jours consécutifs) ou d'arrêter le traitement.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris une maladie sérique, un œdème de Quincke, de l'urticaire, des éruptions cutanées, des vomissements et un bronchospasme, sont survenues chez des patients traités par TZIELD (voir la section 8, « Effets indésirables »). Si des réactions d'hypersensibilité graves surviennent, cesser l'utilisation de TZIELD et traiter la réaction rapidement.

Infections graves

Des infections bactériennes et virales sont survenues chez des patients traités par TZIELD. Dans les essais cliniques, les patients traités par TZIELD ont présenté un taux d'infections graves plus élevé (3,5 %) que les patients du groupe témoin (2 %), y compris des cas de gastro-entérite, de cellulite, de pneumonie, d'abcès et de septicémie (voir la section 8, « Effets indésirables »). L'utilisation de TZIELD n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une infection active grave ou chronique autre que des infections cutanées localisées. Surveiller les patients pour déceler tout signe et symptôme d'infection pendant et après le traitement par TZIELD. Si une infection grave se développe, traiter l'infection de façon appropriée et arrêter le traitement par TZIELD.

Des documents éducatifs liés à la prise en charge des effets secondaires graves possibles associés à l'utilisation de TZIELD, dont le syndrome de libération des cytokines, des infections graves et des réactions d'hypersensibilité, ont été élaborés à l'intention des professionnels de la santé et des patients ou de leurs aidants. Ils sont disponibles sur demande en communiquant avec le service d'information médicale, à l'adresse www.sanofimedicalinformation.com.

Surveillance et examens de laboratoire

Le mode d'action connu du téplizumab comprend un agonisme partiel du CD3, qui peut être associé à une libération des cytokines, et a été associé à certaines valeurs de laboratoire (c.-à-d., lymphocytes, tests de la fonction hépatique, neutrophiles) susceptibles de fluctuer et de s'écarter des plages de référence normales. Des anomalies de laboratoire ont été incluses dans les critères d'interruption du traitement dans le programme de développement clinique du téplizumab. Un plus grand nombre de

participants traités par le téplizumab ont interrompu le traitement comparativement au groupe placebo en raison de ces anomalies de laboratoire, comme indiqué dans les protocoles cliniques. Les paramètres biochimiques, l'hémogramme complet avec numération différentielle et les tests de la fonction hépatique ont fait l'objet d'une surveillance étroite, parfois quotidienne, pendant l'administration du téplizumab, ainsi qu'après la fin du traitement. Dans la pratique clinique, avant d'instaurer le traitement par le téplizumab, un hémogramme complet avec numération différentielle et les taux d'enzymes hépatiques doivent être obtenus. Pendant le traitement, l'hémogramme complet avec numération différentielle et les taux d'enzymes hépatiques doivent être surveillés. En cas d'anomalies de laboratoire (voir les sous-sections « Lymphopénie » et « Syndrome de libération des cytokines » ci-dessus), le traitement devrait être interrompu temporairement ou arrêté.

La surveillance des paramètres de laboratoire suivants a été effectuée dans le cadre de l'essai principal (TN-10) :

- Paramètres biochimiques : jours -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 13; semaine 6
- Hémogramme complet avec numération différentielle : jours -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 20 : semaine 6
- Fonction hépatique : jours -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 13 : semaine 6

Veuillez noter que le jour 0 correspond au premier jour d'administration du téplizumab

Santé reproductive

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant les effets du téplizumab sur la fertilité. La fertilité et la performance reproductive n'ont pas été affectées chez les souris femelles et mâles traitées par un anticorps anti-CD3 de substitution anti-souris (voir la section 16, « Toxicologie non clinique »).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de TZIELD chez les femmes enceintes. Les rapports de cas disponibles provenant d'essais cliniques sur TZIELD ne sont pas suffisants pour établir un risque associé au médicament d'anomalies congénitales majeures, de fausse couche ou d'autres résultats défavorables pour la mère ou le fœtus.

Une étude de toxicité embryo-fœtale portant sur un anticorps anti-CD3 de substitution anti-souris a montré une augmentation de la perte post-implantation en présence d'une toxicité maternelle (voir la section 16, Toxicologie non clinique).

Bien qu'il n'existe aucune donnée sur le téplizumab, les anticorps monoclonaux peuvent être activement transportés à travers le placenta, et TZIELD peut causer une immunosuppression chez le nourrisson exposé dans l'utérus. Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal menée avec un anticorps anti-CD3 de substitution anti-souris, des réductions des populations de lymphocytes T ainsi qu'une diminution de la réponse immunitaire adaptative ont été observées chez la progéniture sevrée de souris gravides (voir la section 16, Toxicologie non clinique). Pour minimiser l'exposition au médicament chez le fœtus, il faut éviter d'utiliser TZIELD pendant la grossesse et

pendant au moins 30 jours avant une grossesse planifiée. (voir la section 10.3, Pharmacocinétique, « Élimination »).

7.1.2. Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la présence de TZIELD dans le lait maternel humain, les effets sur la production de lait ou les effets sur l'enfant allaité. Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez la souris, la présence de l'anticorps de substitution dans le lait des souris allaitantes ayant reçu une dose entre le jour 6 de gestation et le jour 19 de l'allaitement ne pouvait pas être exclue (voir la section 16, Toxicologie non clinique).

À mesure que les IgG maternelles endogènes et les anticorps monoclonaux sont transférés dans le lait maternel, une femme qui allaite peut interrompre l'allaitement et extraire et jeter le lait maternel durant le traitement et pendant 30 jours après l'administration de TZIELD afin de minimiser l'exposition au médicament chez un enfant allaité.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (âgés de 8 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TZIELD dans la population pédiatrique des enfants âgés de ≥ 8 ans ont été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section 14, Études cliniques).

Enfants (âgés de < 8 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique des enfants âgés de < 8 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le diabète de type 1 de stade 2 est en grande partie une affection qui survient chez les enfants et les jeunes adultes. Les études cliniques sur TZIELD visant à retarder l'apparition du DT1 de stade 3 ne comprenaient aucun patient âgé de 65 ans et plus.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de TZIELD a été évaluée au moyen d'une analyse intégrée des données d'innocuité regroupées provenant de cinq études cliniques contrôlées comprenant un total de 1018 patients répartis aléatoirement dans ces 5 études, dont la durée variait de 1 à 2 ans. Au total, 791 patients ont été exposés au téplizumab.

Les effets indésirables du médicament (EIM) les plus fréquemment observés étaient une lymphopénie (80 %), une leucopénie (63 %), une neutropénie (40 %), une diminution du taux de bicarbonate dans le sang (38 %) et une éruption cutanée (35 %); ils sont survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe recevant le téplizumab que dans le groupe témoin. Une fréquence plus élevée de patients dans le groupe recevant le téplizumab (14,3 %) a présenté des effets indésirables (EI) entraînant l'arrêt permanent du médicament à l'étude comparativement au groupe témoin (3,7 %). Quarante-deux (12,4 %) patients du groupe recevant le téplizumab et 20 (8,2 %) patients du groupe témoin ont présenté un ou plusieurs effets indésirables graves (EIG) (voir la section 7, Mises en garde et

précautions).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Étude contrôlée par placebo chez des patients atteints de diabète de type 1 de stade 2

Les données du **Tableau 2** sont tirées de l'étude contrôlée par placebo (étude TN-10) menée auprès de patients âgés de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 (DT1) de stade 2 (voir la section 14, « Études cliniques »). Ces données reflètent l'exposition de 44 patients, dont 93 % avaient terminé le traitement complet de 14 jours.

Tableau 2 – Effets indésirables¹ chez les adultes et les patients pédiatriques de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2 (étude TN-10)²

<u>Effet indésirable</u>	<u>TZIELD</u> <u>N = 44</u>	<u>Placebo</u> <u>N = 32</u>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>		
<u>Lymphopénie</u>	<u>73 %</u>	<u>6 %</u>
<u>Leucopénie</u>	<u>21 %</u>	<u>0 %</u>
<u>Neutropénie</u>	<u>5 %</u>	<u>3 %</u>
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		
<u>Éruption cutanée³</u>	<u>36 %</u>	<u>0 %</u>
<u>Affections du système nerveux</u>		
<u>Céphalées</u>	<u>11 %</u>	<u>6 %</u>
<u>Affections gastro-intestinales</u>		
<u>Nausées</u>	<u>5 %</u>	<u>3 %</u>
<u>Diarrhée</u>	<u>5 %</u>	<u>0 %</u>
<u>Infections et infestations</u>		
<u>Rhinopharyngite</u>	<u>5 %</u>	<u>0 %</u>
<u>Investigations</u>		
<u>Augmentation de l'alanine aminotransférase</u>	<u>5 %</u>	<u>3 %</u>

¹ Ces événements se sont produits pendant le traitement et jusqu'à 28 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.

² Effets indésirables survenus chez 2 patients ou plus traités par TZIELD.

³ Terme composite regroupant les termes suivants se rapportant à une éruption cutanée : éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Dans l'étude TN-10, un SLC a été signalé chez 2 % des patients traités par TZIELD comparativement à 0 % des patients du groupe placebo.

Parmi les 46 patients traités par TZIELD qui ont présenté un SLC (6 % de tous les patients traités par TZIELD) dans le groupe des 5 essais cliniques, 13 % des cas de SLC étaient des effets indésirables graves (voir la section 7, Mises en garde et précautions). Des élévations des transaminases hépatiques ont été observées chez 56 % des patients traités par TZIELD ayant présenté un SLC : 64 % de ces élévations étaient jusqu'à 2,5 fois la LSN, 32 % étaient plus de 2,5 à 5 fois la LSN et 4,5 % étaient de 5 à 10 fois la LSN.

Infections graves

Dans l'étude TN-10, des infections graves (cellulite, gastro-entérite, pneumonie, infection de la plaie) ont été signalées chez 9 % (4/44) des patients traités par TZIELD comparativement à 0 % (0/32) des patients traités par placebo à tout moment pendant ou après la première dose du traitement à l'étude.

Lymphopénie

Dans l'étude TN-10, une lymphopénie a été signalée chez 73 % des patients traités par TZIELD comparativement à 6 % des patients du groupe placebo. Le nadir moyen de la numération lymphocytaire est survenu le jour 5 du traitement, avec un rétablissement et un retour à la valeur de référence à la semaine 6. La réduction moyenne au nadir était d'environ 75 % (voir la section 7, Mises en garde et précautions).

Éruption cutanée et réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec TZIELD dans l'étude TN-10. La maladie sérique a été observée chez 2 % (1/44) des patients traités par TZIELD comparativement à 0 % (0/32) des patients du groupe placebo. Le patient qui a présenté une maladie sérique avait des antécédents d'anticorps anti-nucléaires positifs et présentait des arthralgies, un taux élevé de protéine C réactive et un faible taux de complément C4 cinq jours après avoir terminé son traitement par TZIELD; la maladie s'est résorbée après 2,5 mois.

Groupe de cinq études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints de diabète de type 1 utilisant TZIELD

Les effets indésirables chez les patients traités par TZIELD ont également été évalués chez un ensemble plus large d'adultes et de patients pédiatriques ayant participé à cinq études cliniques contrôlées (y compris l'étude TN-10 décrite ci-dessus) :

- Une étude menée chez des patients atteints de DT1 de stade 2 (étude TN-10) (voir la section 14, Études cliniques),
- Trois études contrôlées par placebo (Protégé, Encore, Delay) menées auprès d'une population non approuvée (DT1 de stade 3),
- Une étude ouverte contrôlée sur la norme de soins de TZIELD (AbATE) menée auprès d'une population non approuvée (DT1 de stade 3).

Dans ce groupe :

- 791 patients ont reçu TZIELD (44 patients atteints de DT1 de stade 2 et 747 patients d'une population non approuvée), et
- 245 patients ont reçu un placebo ou un traitement témoin standard (32 patients atteints de DT1 de stade 2 et 213 patients d'une population non approuvée).

La lymphopénie, la leucopénie, la neutropénie, la diminution du taux de bicarbonate dans le sang et les éruptions cutanées étaient les effets indésirables les plus fréquemment signalés, survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe recevant le téplizumab que dans le groupe témoin. Les effets

indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients dans l'analyse de l'innocuité regroupée des études cliniques sont présentés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par TZIELD et à une fréquence $\geq 5\%$ plus élevée que dans le groupe témoin dans l'analyse de l'innocuité regroupée des études cliniques

Effet indésirable	TZIELD N = 791 ¹	Témoin N = 245
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphopénie	80 %	17 %
Leucopénie	63 %	27 %
Neutropénie	40 %	22 %
Diminution de l'hémoglobine	29 %	22 %
Thrombocytopénie	22 %	10 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	35 %	10 %
Prurit	15 %	6 %
Affections gastro-intestinales		
Nausées	20 %	14 %
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	27 %	11 %
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	28 %	20 %
Diminution du bicarbonate dans le sang	38 %	27 %
Diminution du calcium dans le sang	13 %	8 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	24 %	17 %
Frissons	8 %	3 %

¹Les patients de l'étude Delay (18) initialement répartis de manière aléatoire au groupe témoin, qui étaient plus tard également admissibles à l'administration en ouvert du téplizumab, sont comptés une fois pour chaque groupe de traitement.

Description de certains effets indésirables

Dans le groupe des 5 essais cliniques menés auprès de patients atteints de DT1 de stade 2 ou 3 :

- Une anaphylaxie (avec hypoxie et bronchospasme) a été observée chez un patient traité par TZIELD qui a dû être hospitalisé.
- Un œdème de Quincke (périorbitaire et facial) a été observé chez 0,3 % des patients traités par TZIELD, comparativement à 0 % des patients du groupe témoin. Des cas d'œdème périphérique et généralisé ont été signalés chez 1,6 % des patients traités par TZIELD et chez 0 % des patients du groupe témoin.
- Une éruption cutanée a été observée chez 35 % des patients traités par TZIELD, comparativement à 10 % des patients du groupe témoin. La majorité des événements

d'éruption cutanée observés avec le traitement par TZIELD n'étaient pas graves et se sont résorbés sans intervention; 0,3 % (2/791) des patients traités par TZIELD ont tout de même présenté une éruption cutanée grave comparativement à 0 % (0/245) des patients du groupe placebo.

- Des cas d'urticaire ont été signalés chez 1,9 % des patients traités par TZIELD et chez 1,2 % des patients du groupe témoin.

Diminution de l'hémoglobine et thrombocytopénie

Dans le groupe des 5 essais cliniques menés auprès de patients atteints de DT1 de stade 2 ou 3, une diminution de l'hémoglobine a été signalée chez 29 % des patients traités par TZIELD comparativement à 22 % des patients du groupe placebo, et une thrombocytopénie a été signalée chez 22 % des patients traités par TZIELD comparativement à 10 % des patients du groupe placebo pendant le traitement de 14 jours; les valeurs se sont rétablies dans les 2 à 4 semaines suivant le traitement. Dans les essais cliniques, 1,5 % des patients traités par TZIELD ont arrêté le traitement en raison d'un taux d'hémoglobine inférieur à 85 g/L (ou d'une diminution de plus de 20 g/L à une valeur inférieure à 100 g/L) et 1 % ont arrêté le traitement par TZIELD en raison d'une numération plaquettaire inférieure à 50×10^9 plaquettes/L.

Élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Des élévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine ont été observées chez les patients traités par TZIELD, en présence ou en l'absence d'un SLC. Selon les analyses de laboratoire, 5,1 % des patients traités par TZIELD ont présenté un taux d'ALT maximal de plus de 3 fois la LSN, comparativement à 0,8 % des patients du groupe témoin. La plupart des élévations des enzymes hépatiques étaient transitoires et se sont résorbées 1 à 2 semaines après le traitement; 98 % se sont résorbées avant la semaine 14 du suivi.

8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques de 8 ans et plus ayant reçu TZIELD correspondaient à ceux signalés chez les patients adultes issus de l'étude TN-10.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie

Affections gastro-intestinales : vomissements, douleur abdominale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie

Affections du système immunitaire : syndrome de libération de cytokines

Affections du système nerveux : céphalées

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

Conclusions des essais cliniques

Hématologique

- Dans le groupe TZIELD de l'étude TN-10, les diminutions des taux de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes par rapport aux valeurs initiales ont été plus marquées que dans le groupe témoin. Toutes les valeurs étaient revenues aux valeurs initiales lors du suivi à 1 an.

Biochimie

- Des variations transitoires et légères ont été observées dans les paramètres des tests de la fonction hépatique, notamment l'ALT, l'AST, la phosphatase alcaline (PAL) et la bilirubine. Les augmentations de l'ALT et de l'AST atteignaient généralement un pic au jour 8 et étaient résolues au jour 26. Une diminution transitoire et légère de la bilirubine a été observée, avec un nadir au jour 8 et un retour à la valeur initiale au jour 25.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients adultes et pédiatriques relativement aux résultats anormaux de laboratoire.

Conclusions après la mise en marché

Aucune différence n'a été observée entre les patients adultes et pédiatriques relativement aux résultats anormaux de laboratoire après la mise en marché.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant l'utilisation de TZIELD après la mise en marché. Ces effets indésirables proviennent de signalements spontanés et d'autres sources sollicitées et, par conséquent, la fréquence est inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur, maladie.

9. Interactions médicamenteuses

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

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 preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le téplizumab se lie au CD3 (un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes T) et retarde l'apparition du diabète de type 1 de stade 3 chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2. Le mécanisme peut comprendre une signalisation agoniste partielle et la désactivation des lymphocytes T auto-réactifs des cellules bêta du pancréas. Le téplizumab entraîne une augmentation de la proportion de lymphocytes T régulateurs et de lymphocytes T CD8+ épuisés dans le sang périphérique.

10.2. Pharmacodynamie

Des études cliniques ont démontré que le téplizumab se lie aux molécules CD3 à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+ pendant le traitement, avec internalisation du complexe téplizumab/CD3 à partir de la surface des lymphocytes T. Les effets pharmacodynamiques comprennent une lymphopénie en l'absence de déplétion des lymphocytes T avec un nadir au cinquième jour d'administration, pendant le traitement de 14 jours par le téplizumab (voir la section 7, « Mises en garde et précautions»). La relation entre l'exposition au téplizumab et la réponse thérapeutique ainsi que l'évolution dans le temps de la réponse pharmacodynamique pour l'innocuité et l'efficacité du téplizumab n'ont pas été entièrement caractérisées.

10.3. Pharmacocinétique

On ne s'attend pas à ce que les concentrations du téplizumab à l'état d'équilibre soient atteintes pendant le schéma posologique de 14 jours.

Distribution : Le volume central de distribution (Vd) du téplizumab était de 2,27 L chez un sujet de 60 kg.

Métabolisme : Le téplizumab devrait être métabolisé en petits peptides par les voies cataboliques.

Élimination : Le téplizumab a démontré une liaison saturable et une capacité d'élimination. La clairance du téplizumab (É.-T.) est de 2,7 (1,04) L/jour chez un sujet de 60 kg. La demi-vie d'élimination terminale moyenne au sein de la population a été estimée à 3,2 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du téplizumab chez les patients pédiatriques de 8 ans et plus.
- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique du téplizumab n'a pas été étudiée chez les personnes âgées.

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du téplizumab en fonction de l'âge (de 8 à 35 ans), du sexe ou des groupes raciaux (Blancs, Asiatiques).

La pharmacocinétique du téplizumab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

La posologie basée sur la surface corporelle (SC) normalise l'exposition au téplizumab pour l'éventail des différents poids corporels.

10.4. Immunogénicité

L'incidence observée des anticorps anti-médicament (AAM) dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. Les différences dans les méthodes d'analyse empêchent les comparaisons significatives de l'incidence des anticorps anti-médicament dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps anti-médicament dans d'autres études, y compris celles portant sur TZIELD ou d'autres produits à base de téplizumab.

Dans l'étude contrôlée par placebo menée chez des patients âgés de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2 (étude TN-10) (voir la section 14, « Études cliniques »), environ 57 % des patients traités par TZIELD ont présenté des anticorps anti-téplizumab, dont 46 % ont développé des anticorps neutralisants. L'incidence des éruptions cutanées était plus élevée chez les patients traités par TZIELD ayant présenté des anticorps anti-téplizumab (39 %) que chez ceux n'ayant pas produit d'anticorps anti-téplizumab (33 %). Les données sont insuffisantes pour caractériser les effets des AAM sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou l'efficacité de TZIELD.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Réfrigérer les flacons de TZIELD à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. Entreposer en position verticale. Ne pas congeler et ne pas secouer les flacons.

Le produit ne contient aucun agent de conservation. La solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution diluée à température ambiante [de 15 °C à 30 °C] et terminer la perfusion dans les 4 heures suivant le début de la préparation. Jeter la solution diluée si elle n'est pas administrée dans les 4 heures suivant la préparation.

Partie 2: Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse et nom chimique : téplizumab

Masse moléculaire : environ 150 kDa

Propriétés physicochimiques : Le téplizumab est une solution translucide à opalescente, incolore, ayant un pH de 5,8 à 6,4.

Caractéristiques du produit :

Le téplizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CD3 (IgG1 kappa humanisée) exprimé à partir d'une lignée cellulaire recombinante d'ovaires de hamster chinois (CHO).

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Diabète de type 1 de stade 2

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le diabète de type 1 de stade 2

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude TN-10	Étude de phase 2, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de diabète de type 1 de stade 2	Téplizumab* p/r au placebo, durée de traitement unique de 14 jours Jour 0 : 51 mcg/m ² Jour 1 : 103 mcg/m ² Jour 2 : 207 mcg/m ² Jour 3 : 413 mcg/m ² Jours 4 à 13 : 826 mcg/m ² Dose totale = ~9034 mcg/m ² Voie d'administration : Perfusion intraveineuse Durée médiane du suivi : 24,5 mois	76 n = 44 téplizumab n = 32 placebo	Âge médian : 14 ans (8,5 à 49,5)	Hommes : 42 (55 %) Femmes : 34 (45 %)

* La formulation du téplizumab utilisée dans l'étude TN-10 présentait une biodisponibilité plus élevée que celle du produit commercial. Par conséquent, les doses utilisées dans l'étude étaient différentes de celles indiquées à la section 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique. Les patients du groupe téplizumab de l'étude TN-10 ont présenté une exposition totale au médicament comparable à l'exposition totale au médicament obtenue avec la dose totale recommandée de TZIELD.

L'efficacité de TZIELD a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, axée sur les événements et contrôlée par placebo (étude TN-10) menée auprès de 76 patients âgés de 8 à 49 ans atteints de diabète de type 1 de stade 2. Le diabète de type 1 de stade 2 était défini par la présence des deux éléments suivants :

1. Deux ou plusieurs des auto-anticorps anti-îlots pancréatiques suivants lors de deux tests, dont le plus récent a été réalisé < 6 mois avant l'entrée dans l'étude :
 - Auto-anticorps anti-acide glutamique-décarboxylase 65 (AGD)
 - Auto-anticorps anti-insuline (AAI)
 - Auto-anticorps anti-antigène 2 associé à l'insulinome (IA-2A)
 - Auto-anticorps anti-transporteur 8 de zinc (ZnT8A)
 - Auto-anticorps anti-cellules des îlots pancréatiques (ACI)
2. Dysglycémie lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (voir la section 4.1, Considérations posologiques)

Les patients atteints d'infections actives chroniques (autres que des infections cutanées localisées), ayant des antécédents d'asthme ou de maladie atopique nécessitant un traitement chronique, ainsi que ceux recevant un traitement chronique par corticostéroïdes ou par d'autres agents immunosuppresseurs ont été exclus de l'essai.

Dans cette étude, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir TZIELD ou un placebo une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant 14 jours en utilisant le schéma d'augmentation de la dose indiqué dans le Tableau 4. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans cette étude était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'établissement du diagnostic de diabète de type 1 de stade 3.

Caractéristiques initiales des patients

Dans cette étude, 45 % des sujets étaient des femmes; 97 % étaient blancs, 1 % étaient asiatiques et 1 % ont signalé une origine multiraciale. L'âge médian était de 14 ans (72 % étaient âgés de < 18 ans) (**Tableau 5**).

Tableau 5 – Caractéristiques initiales en termes d'âge des adultes et des patients pédiatriques de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2 (étude TN-10)¹

	TZIELD N = 44	Placebo N = 32
Groupe d'âge		
≥ 18 ans	34 %	19 %
< 18 ans	66 %	81 %
Tertiles des groupes d'âge pédiatriques		
8 à < 11 ans	21 %	25 %
11 à < 14 ans	27 %	31 %
14 à < 18 ans	18 %	25 %

¹ Population en intention de traiter (IDT).

Caractéristiques initiales de la maladie

Le **Tableau 6** présente les caractéristiques initiales de la maladie dans l'étude TN-10. Aucune différence cliniquement significative dans les paramètres glycémiques initiaux n'a été observée selon l'âge (population pédiatrique comparativement à la population adulte).

Tableau 6 – Caractéristiques initiales de la maladie chez les adultes et les patients pédiatriques de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2 (étude TN-10)¹

	TZIELD N = 44	Placebo N = 32
Glucose, mmol/L²		
médiane (min; max)	9,2 (6,4; 11,5)	8,6 (5,7; 11,1)
HbA1c, %		
médiane (min; max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)
HLA-DR3/DR4		
DR3 et DR4	25 %	22 %
DR3 seulement	23 %	25 %
DR4 seulement	36 %	44 %
Manquant	5 %	0
Ni DR3 ni DR4	11 %	9 %
Auto-anticorps positifs (N)		
1	2 %	0
2	27 %	22 %
3	25 %	16 %
4	27 %	44 %
5	18 %	19 %
Auto-anticorps positifs		
GAD65	91 %	88 %
IAA	43 %	34 %
IA-2	59 %	75 %
ICA	66 %	88 %
ZnT8	73 %	75 %

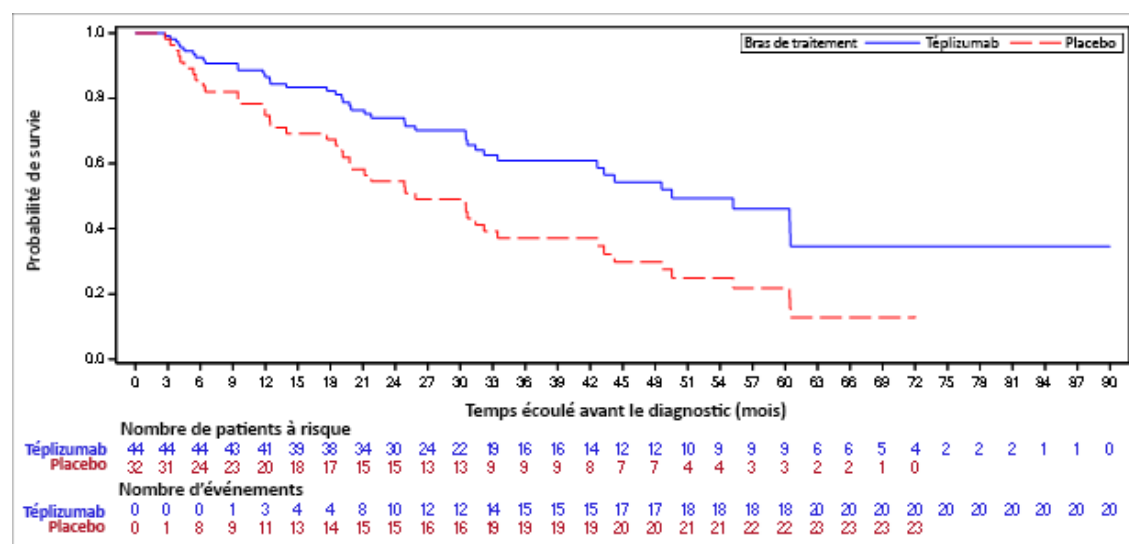
¹ Population en intention de traiter (ITT)². Les données sur la glycémie sont les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Abréviations : É.-T. = écart-type; HbA1c = hémoglobine A1c; HLA = antigène leucocytaire humain.

Résultats de l'étude

Dans l'étude TN-10, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le diagnostic clinique de DT1. L'analyse du critère d'évaluation principal a été effectuée à partir du moment où un minimum de 40 événements de DT1 ont été observés. Le diabète de type 1 de stade 3 a été diagnostiqué chez 20 (45 %) des patients traités par TZIELD et chez 23 (72 %) des patients traités par placebo. Un modèle de Cox de régression proportionnelle du risque, stratifié en fonction de l'âge et du statut de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale au moment de la répartition aléatoire et ajusté pour les auto-anticorps anti-IA-2 et les auto-anticorps anti-cellules des îlots pancréatiques (ICA), a démontré que le temps médian écoulé entre la répartition aléatoire et le diagnostic de diabète de type 1 de stade 3 était de 50 mois dans le groupe TZIELD et de 26 mois dans le groupe placebo, ce qui représente une différence de 24 mois. Avec une durée médiane de suivi de 51 mois, le traitement par TZIELD a entraîné un retard statistiquement significatif dans l'apparition du diabète de type 1 de stade 3 (rapport des risques instantanés de 0,484; IC à 95 % : 0,247 à 0,948; $p = 0,034$) (**Figure 1**).

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le diagnostic du diabète de type 1 de stade 3 chez les adultes et les patients pédiatriques de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2, par groupe de traitement (étude TN-10)¹



¹ Population en IDT.

15. Microbiologie

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

16. Toxicologie non clinique

Toxicité générale

Dans une étude de recherche de dose unique, le téplizumab a été administré à des chimpanzés par injection sous-cutanée (SC) en bolus unique à des doses de 0, 0,1, 1,0 ou 10,0 mg/kg selon un schéma d'escalade de dose échelonnée, chaque cohorte de doses comprenant 3 animaux traités et 1 animal témoin. Chaque groupe posologique a été évalué pendant 21 jours pour détecter des signes cliniques indésirables avant de passer à la dose suivante. La mortalité est survenue chez tous les animaux ayant reçu une dose unique de 10,0 mg/kg de téplizumab entre les jours 31 et 33 suivant l'administration. Ces animaux ont présenté une augmentation marquée des globules blancs (GB) (leucocytes, lymphocytes et granulocytes), coïncidant avec la période où les animaux sont devenus moribonds, ainsi que des observations macroscopiques et microscopiques compatibles avec une maladie lymphoproliférative polymorphe accompagnée de complications secondaires telles qu'une pneumonie, une glossite, une œsophagite et une septicémie. L'ASC_{0-inf} à la dose de 10 mg/kg était de 789 000 ng.jour/mL. Chez les chimpanzés ayant reçu 0,1 ou 1,0 mg/kg, aucun signe clinique indésirable lié au produit à l'étude n'a été observé quant aux signes cliniques, au poids corporel, à la consommation alimentaire, aux signes vitaux (ECG, fréquence cardiaque, tension artérielle indirecte, fréquence respiratoire), aux examens physiques, aux observations au point d'injection ou aux paramètres de pathologie clinique (hématologie, biochimie clinique, coagulation). Les concentrations de cytokines circulantes, y compris TNF- α , IL-6 et IL-10, étaient augmentées de façon dose-dépendante. Une diminution marquée des lymphocytes CD3+ circulants ainsi que des diminutions dose-dépendantes des lymphocytes CD4+ et CD8+ dans le sang total ont été observées un jour après l'administration. Les diminutions des lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ étaient réversibles 42 jours après l'administration. La dose sans effet indésirable observé (DSEIO) pour la toxicité à dose unique était de 1,0 mg/kg SC, en fonction de la mortalité observée à 10,0 mg/kg. L'ASC_{0-inf} moyenne à la DSEIO était de 72 940 ng.jour/mL, ce qui équivaut à 12 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Un anticorps de substitution anti-souris a été administré à des souris CD-1 une fois par jour pendant 6 jours consécutifs par injection SC en bolus à des doses de 0, 0,03, 0,3 ou 20 mg/kg/jour, ou par injection IV en bolus à 0,3 mg/kg/jour. Une diminution du nombre absolu moyen de lymphocytes a été observée au jour 7 de l'étude à toutes les doses. Une récupération partielle du nombre de lymphocytes a été notée pendant la période de rétablissement de 6 semaines, bien qu'une diminution persistante ait été observée jusqu'au jour 43 de l'étude. Des diminutions liées au médicament dans les sous-populations de cellules T dans la rate et le thymus ont été observées à toutes les doses, ce qui concorde avec l'inhibition pharmacologique attendue de CD3. Une diminution de la cellularité du thymus, une hématopoïèse splénique accrue, des infiltrats neutrophiliques dans les ganglions lymphatiques mandibulaires et une hyperplasie myéloïde dans la moelle osseuse du fémur et du sternum ont également été observés à toutes les doses. Ces effets ont fait l'objet d'une récupération partielle à la fin de la période de rétablissement de 6 semaines. Compte tenu des effets pharmacologiques attendus, les DSEIO de l'anticorps de substitution étaient de 20 mg/kg/jour SC et de 0,3 mg/kg/jour IV.

Génotoxicité

Aucune étude visant à évaluer le potentiel génotoxique, y compris mutagène, du téplizumab n'a été menée.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme visant à évaluer le pouvoir cancérogène du téplizumab n'a été menée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal, des souris gravides ont reçu un anticorps anti-CD3 murin de substitution anti-souris par injection sous-cutanée à des doses de 0, 0,03, 0,3 ou 20 mg/kg les jours de gestation 6, 10 et 14. Une augmentation de la perte post-implantation est survenue dans le groupe recevant la dose de 20 mg/kg, en présence d'une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez des souris gravides, au cours de laquelle l'anticorps murin de substitution a été administré tous les 3 jours à partir du jour 6 de la gestation 6 (JG) jusqu'au jour 19 de la lactation (JL) à des doses de 0, 0,3, 3 ou 20 mg/kg, on n'a observé aucune toxicité maternelle ni augmentation de l'incidence de la perte post-implantation. On a observé des réductions des populations de lymphocytes T, avec ou sans augmentation des lymphocytes B, chez la progéniture des femelles ayant reçu les doses de 3 ou 20 mg/kg aux jours postnataux 10 et 84, ainsi qu'une diminution de la réponse immunitaire adaptative à l'hémocyanine de patelle en trou de serrure (KLH) chez les progénitures mâles et femelles aux jours postnataux 35 et 84 avec la dose de 20 mg/kg. L'anticorps de substitution était présent dans le sérum combiné des progénitures mâles et femelles à des concentrations représentant 0,3 % et 1,5 % de celles observées dans le sérum maternel à la dose élevée aux jours de lactation 11 et 13, respectivement, au dernier jour d'observation. On a observé une tendance de réduction de la fertilité, y compris une diminution de la motilité des spermatozoïdes, chez la progéniture des femelles ayant reçu l'anticorps murin de substitution à la dose de 20 mg/kg.

Altération de la fertilité : La fertilité et la performance reproductive n'ont pas été affectées chez les souris femelles et mâles qui ont reçu un anticorps anti-CD3 murin de substitution anti-souris administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg tous les 3 jours pendant 15 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 6 de la gestation et 28 jours avant et pendant l'accouplement, respectivement.

Toxicité juvénile

Aucune étude de toxicité juvénile n'a été menée avec le téplizumab ou un anticorps de substitution.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrTZIELD

Téplizumab pour injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **TZIELD**. 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 de **TZIELD**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert TZIELD :

Le diabète de type 1 (DT1) auto-immun est une maladie qui dure toute la vie dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme qui produisent l'insuline. Elle peut toucher n'importe qui, peu importe l'âge, les antécédents familiaux ou les choix relatifs au mode de vie (comme l'alimentation ou la fréquence à laquelle on fait de l'exercice), et peut s'aggraver progressivement avec le temps.

Il existe trois stades du diabète de type 1. Dans les stades 1 et 2, il n'y a aucun symptôme évident parce que le corps est encore capable de fabriquer de l'insuline. Au stade 3, des problèmes de santé graves peuvent survenir parce que le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline pour maîtriser la glycémie, et des injections d'insuline peuvent être nécessaires.

TZIELD est destiné aux adultes et aux enfants âgés de 8 ans et plus atteints de diabète de type 1 de stade 2. Cela signifie que ces personnes présentaient au moins deux auto-anticorps positifs associés au diabète de type 1, une glycémie anormale, et qu'elles n'étaient pas atteintes de diabète de type 2. On ignore si TZIELD est sûr et efficace chez les enfants de moins de 8 ans.

- TZIELD est un médicament utilisé pour retarder l'apparition du diabète de type 1 de stade 3, qui survient lorsque le corps ne peut pas produire suffisamment d'insuline par lui-même et que des injections d'insuline peuvent être nécessaires.

Comment fonctionne TZIELD :

TZIELD agit en ralentissant la réponse auto-immune. TZIELD se fixe aux cellules immunitaires qui attaquent et détruisent les cellules bêta (cellules produisant l'insuline) chez la personne atteinte de DT1 et les rend moins efficaces. Par conséquent, TZIELD retarde l'apparition du DT1 de stade 3.

Les ingrédients de TZIELD sont :

Ingrédients médicinaux : téplizumab.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate de sodium dibasique, phosphate monosodique monohydrate et polysorbate 80.

TZIELD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Flacon à dose unique de 2 mg/2 mL de téplizumab

N'utilisez pas TZIELD dans les cas suivants :

- Vous avez présenté une réaction allergique grave, y compris une anaphylaxie, au téplizumab ou à l'un de ses excipients.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TZIELD, 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 souffrez d'une infection grave ou d'une infection qui persiste ou qui revient sans cesse;
- si vous avez récemment reçu ou devez recevoir un vaccin. TZIELD peut nuire à l'efficacité d'un vaccin. Informez votre professionnel de la santé que vous recevez un traitement par TZIELD avant de recevoir un vaccin.

Autres mises en garde :

Grossesse et allaitement :

Informez votre professionnel de la santé traitant si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. TZIELD pourrait nuire à votre enfant à naître. Ne recevez pas TZIELD pendant la grossesse et pendant au moins 30 jours avant une grossesse planifiée.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si TZIELD passe dans le lait maternel et s'il peut nuire à votre enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous recevez TZIELD. Si vous allaitez, vous pouvez envisager d'extraire et de jeter votre lait maternel pendant le traitement par TZIELD et pendant 30 jours suivant le traitement par TZIELD.

Enfants et adolescents

On ignore si TZIELD est sûr et efficace chez les enfants de moins de 8 ans.

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.

Comment utiliser TZIELD :

TZIELD est administré par votre professionnel de la santé au moyen d'une aiguille insérée dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse).

Vous recevrez la perfusion de TZIELD une fois par jour, tous les jours pendant 14 jours. Chaque perfusion durera au moins 30 minutes.

Au cours des 5 premiers jours de traitement, votre professionnel de la santé vous donnera des médicaments à prendre par la bouche pour réduire les effets secondaires potentiels liés à votre perfusion de TZIELD. Ces médicaments comprennent l'ibuprofène ou le naproxène ou d'autres médicaments contre la fièvre comme l'acétaminophène, un antihistaminique et un médicament antinauséeux. Ces médicaments peuvent aider à réduire les symptômes du syndrome de libération de cytokines (SLC), comme la fièvre, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires, ou les

nausées. Votre professionnel de la santé pourrait décider de poursuivre ce traitement plus longtemps, au besoin.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous administrera TZIELD par perfusion intraveineuse (sur une période minimale de 30 minutes). La dose que vous recevrez est basée sur votre taille et votre poids corporel et sera administrée une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, comme suit :

- Jour 1 : 65 mcg/m²
- Jour 2 : 125 mcg/m²
- Jour 3 : 250 mcg/m²
- Jour 4 : 500 mcg/m²
- Jours 5 à 14 : 1030 mcg/m²

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TZIELD, 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 oubliez de vous présenter à un rendez-vous de perfusion prévu, votre professionnel de la santé continuera votre traitement le jour suivant prévu. Vous ne recevrez pas deux perfusions le même jour.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de TZIELD :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TZIELD. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

TZIELD peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :

- Syndrome de libération de cytokines (SLC) : les signes et symptômes du SLC peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des douleurs musculaires et articulaires, des nausées, des maux de tête et une augmentation des enzymes du foie dans le sang. Ces signes et symptômes peuvent apparaître au cours des 5 premiers jours du traitement par TZIELD. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez des signes et symptômes du SLC pendant le traitement par TZIELD.
- Diminution du nombre de globules blancs : TZIELD peut causer une diminution d'un type de globules blancs appelés lymphocytes. Une diminution du nombre de globules blancs est un effet secondaire grave, mais courant, qui peut affecter la capacité de votre corps à combattre les infections. Une diminution du nombre de globules blancs peut survenir après votre première dose. Le nombre de vos globules blancs commencera à revenir à la normale après

votre cinquième dose de TZIELD. Certaines personnes peuvent présenter des diminutions plus longues et plus graves des lymphocytes.

Les effets secondaires les plus courants peuvent comprendre les suivants :

- Diminution du nombre de globules blancs
- Éruption cutanée
- Augmentation des taux d'enzymes du foie
- Céphalées
- Nausées
- Sensation de fatigue

Votre professionnel de la santé effectuera régulièrement des analyses sanguines pour vérifier l'état de votre foie avant le début du traitement et pendant le traitement par TZIELD. Pendant et après votre traitement par TZIELD, votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler tout effet secondaire grave, ainsi que tout autre effet secondaire, et vous prodiguera un traitement au besoin. Votre professionnel de la santé pourrait arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par TZIELD si vous présentez des problèmes de foie, si vous avez une infection grave, ou si votre numération sanguine reste trop basse.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévéres seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Syndrome de libération de cytokines : fièvre, sensation de fatigue, douleurs musculaires et articulaires, nausées et maux de tête		✓	
Infections : fièvre et frissons, fatigue, sensation générale de malaise		✓	

Des documents éducatifs liés à la prise en charge d'éventuels effets secondaires graves associés à l'utilisation de TZIELD ont été élaborés à l'intention des patients ou de leurs aidants. Ils sont disponibles sur demande en communiquant avec l'information médicale, à l'adresse https://www.sanofimedicalinformation.com/s/?language=fr_CA&CN=CA.

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](https://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 :

Réfrigérer les flacons de TZIELD à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. Entreposer en position verticale. Ne pas congeler et ne pas

secouer les flacons.

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

Pour en savoir plus sur TZIELD :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (<https://www.sanofi.com/fr/canada>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent feuillet été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-05-05

Sanofi version 1.1 datée du 14 août 2025