



THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T AVEC CARVYKTI® :

*Informations pour
les professionnels
de santé*

CARVYKTI®▼
(ciltacabtagene autoleucel)

EM-71329 – Date de préparation : juin 2022 – Version 1

▼ 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.

Voir page 33 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Thérapie cellulaire CAR-T	4
Votre rôle dans l'équipe multidisciplinaire CAR-T	5
Les étapes du parcours de thérapie cellulaire CAR-T	6
Le parcours de thérapie cellulaire CAR-T	8
Éligibilité du patient à la thérapie cellulaire CAR-T	8
Leucaphérèse	9
Traitement d'attente	9
Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)	10
Évaluation clinique avant la perfusion et prévention des effets indésirables	11
Administration des cellules CAR-T	12
Effets indésirables : SRC et toxicités neurologiques	14
Mise à disposition d'informations aux patients	24
Autres effets indésirables	26
Autres informations	30
Glossaire	32
Déclarer des effets indésirables	33
Annexe	34

Thérapie cellulaire CAR-T

- CARVYKTI® est une immunothérapie constituée de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dirigée contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA). Cela implique la modification des propres lymphocytes T du patient avec un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules exprimant BCMA. Le BCMA est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée B ainsi que des lymphocytes B matures et des plasmocytes malins. La protéine CAR de CARVYKTI® comporte deux domaines distincts de fixation au BCMA conçus pour conférer une avidité élevée pour le BCMA humain, un domaine de co-stimulation 4-1BB et un domaine de signalisation cytoplasmique CD3-zeta (CD3ζ). Lors de la liaison avec les cellules exprimant BCMA, le CAR stimule l'activation et la prolifération des lymphocytes T ainsi que l'élimination des cellules cibles.¹
- CARVYKTI® est indiqué 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.
- Après modification, les lymphocytes T acquièrent une activité pharmacologique qui leur confère un statut de médicament.
- Les centres CAR-T regroupent des spécialistes et des équipes multidisciplinaires, et fournissent l'infrastructure pour assurer aux patients un parcours fluide de thérapie cellulaire CAR-T.
- Malgré son potentiel thérapeutique, la thérapie cellulaire CAR-T peut être associée à des effets indésirables qui peuvent engager le pronostic vital, incluant le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques.¹
- Ce guide vise à informer les professionnels de santé (PDS) des centres CAR-T sur la prise en charge appropriée de certains risques importants associés à CARVYKTI®.

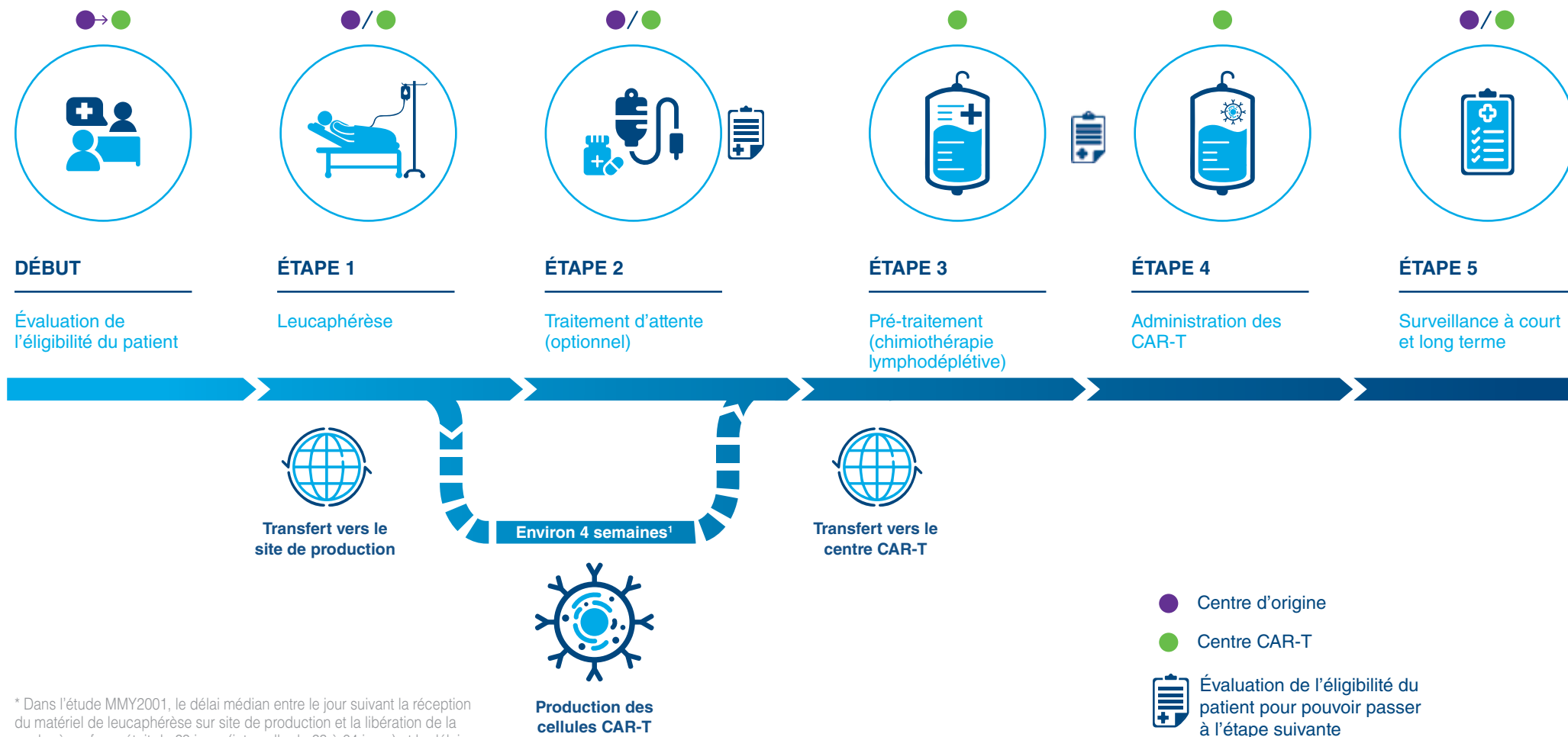
1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Votre rôle dans l'équipe multidisciplinaire CAR-T

- Ce guide est destiné à tous les PDS (p. ex. médecins, infirmiers/ères, pharmaciens et personnel soignant) qui prescrivent, distribuent ou administrent CARVYKTI®. Vous y trouverez :
 - Des conseils pour l'identification, la surveillance et le traitement des effets indésirables associés à la thérapie cellulaire CAR-T. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de CARVYKTI®, les recommandations locales ou les protocoles spécifiques de votre centre pour obtenir plus de détails.
 - Les interactions nécessaires entre l'hématologue, l'infirmier/ère de coordination, le neurologue, le réanimateur, le pharmacien, les autres membres de l'équipe multidisciplinaire et le patient et ses proches aidants.
 - Le besoin d'expliquer au patient chaque aspect du parcours de thérapie cellulaire CAR-T, y compris les risques associés.
 - La sensibilisation du patient sur le signalement de tout effet indésirable qui pourrait survenir.

Les étapes du parcours de thérapie cellulaire CAR-T

Les cinq étapes de la thérapie cellulaire CAR-T :



* Dans l'étude MMY2001, le délai médian entre le jour suivant la réception du matériel de leucaphérèse sur site de production et la libération de la poche à perfuser était de 29 jours (intervalle de 23 à 64 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse initiale et la perfusion de CARVYKTI® était de 47 jours (intervalle de 41 à 167 jours).²

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

2. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Le parcours de thérapie cellulaire CAR-T

Éligibilité du patient à la thérapie cellulaire CAR-T

- Il est important que les patients soient informés des différentes étapes et difficultés pouvant survenir au cours du parcours. Une sélection rigoureuse des patients est importante.
- L'éligibilité doit être évaluée conformément aux critères du RCP et nécessite l'intervention de tout le personnel médical compétent.
- L'éligibilité du patient pour la thérapie cellulaire CAR-T peut varier tout au long du parcours. Le contrôle des critères doit donc être adapté en conséquence.
- Une réévaluation de l'éligibilité est réalisée une fois que le patient a reçu son traitement d'attente et sa chimiothérapie lymphodéplétive. Ces réévaluations sont réalisées par un médecin du centre CAR-T. Ce sont des vérifications essentielles pour contrôler l'état clinique du patient et autoriser la poursuite des étapes.
- L'évaluation de l'éligibilité doit également inclure l'évaluation des tumeurs malignes préexistantes (c'est-à-dire les patients avec des antécédents de cancer primaire de stade I ou plus diagnostiqué avant le myélome).
- CARVYKTI® n'a, à ce jour, jamais été produit chez des patients testés positifs au VIH ou au VHB ou VHC actif. Un dépistage pour le VHB, le VHC et le VIH et d'autres agents infectieux doit être effectué avant le prélèvement des cellules destinées à la production.¹

Leucaphérèse

- La leucaphérèse consiste à prélever les cellules sanguines mononuclées du patient, qui seront ensuite conditionnées et envoyées sur le site de fabrication des cellules CAR-T. Ce processus peut prendre de 3 à 6 heures et doit parfois être répété.¹
- Un délai entre la prise de certains médicaments et la leucaphérèse peut être nécessaire. Les recommandations de l'EBMT-JACIE conseillent d'arrêter un traitement par corticostéroïdes 7 jours avant la leucaphérèse. Veuillez-vous référer à Yakoub-Agha *et al.*² ou à vos recommandations locales pour plus d'informations.

Traitement d'attente

- Un traitement d'attente (ou « Bridging therapy ») peut être administré au patient pendant la fabrication des cellules CAR-T, afin de ralentir la progression de la maladie. Il peut inclure une chimiothérapie, des thérapies ciblées, des médicaments immunomodulateurs, de la radiothérapie ou des corticoïdes.
- Le traitement d'attente peut être administré au centre d'origine du patient. Par conséquent, une communication étroite entre le site CAR-T et l'équipe médicale locale du patient est nécessaire, incluant un rapport sur les résultats du traitement d'attente ainsi que sur l'état de santé du patient et toutes toxicités observées.
- Suite à la leucaphérèse et avant l'administration de CARVYKTI® dans l'étude MMY2001, 73 des 97 patients (75 %) ont reçu un traitement d'attente. Les médicaments les plus fréquemment utilisés (≥ 20 % des patients) comprenaient la dexaméthasone : 62 patients (63,9 %), le bortézomib : 26 patients (26,8 %), le cyclophosphamide : 22 patients (22,7 %), et le pomalidomide : 21 patients (21,6 %).³

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

2. Yakoub-Agha *et al.* Haematologica. 2020;105(2):297–316.

3. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- La disponibilité de CARVYKTI® doit être confirmée avant de débiter la chimiothérapie lymphodéplétive.¹
- La chimiothérapie lymphodéplétive doit être retardée si le patient a présenté des effets indésirables graves lors du traitement d'attente (y compris une infection active cliniquement significative, une toxicité cardiaque et une toxicité pulmonaire).¹
- Un protocole de lymphodéplétion composé de cyclophosphamide à 300 mg/m² par voie intraveineuse et de fludarabine à 30 mg/m² par voie intraveineuse doit être administré quotidiennement pendant 3 jours. La perfusion de CARVYKTI® doit être administrée 5 à 7 jours après le début du protocole de lymphodéplétion.¹
- Dans certains cas exceptionnels, la chimiothérapie lymphodéplétive peut être administrée au centre d'origine du patient si ce dernier dispose d'une accréditation JACIE. Ce parcours nécessite une communication étroite entre le site CAR-T et l'équipe médicale locale du patient, incluant un rapport sur les résultats de la chimiothérapie lymphodéplétive, l'état de santé du patient et toutes toxicités observées.
- La stratégie de la lymphodéplétion est dépendante des caractéristiques du patient, p. ex. l'insuffisance rénale, la présence d'une infection ou la numération lymphocytaire. Ces paramètres doivent être surveillés ainsi que les recommandations locales auxquelles ils se rapportent.
- Les effets indésirables fréquents peuvent inclure des diminutions du nombre des éléments de la formule sanguine, une anémie et des infections.^{2,3} Si la résolution vers un grade ≤ 1 des toxicités liées à la chimiothérapie lymphodéplétive prend plus de 14 jours, l'administration de CARVYKTI® doit être retardée. Une nouvelle chimiothérapie lymphodéplétive doit alors être administrée en respectant un délai de 21 jours minimum après la 1^{ère} dose de la chimiothérapie lymphodéplétive initiale.¹

Évaluation clinique avant la perfusion et prévention des effets indésirables

- Étant donné que les corticoïdes systémiques sont susceptibles d'interférer avec l'activité de CARVYKTI®, il est conseillé de les éviter en prophylaxie.
- Une évaluation neurologique initiale doit être réalisée (conformément aux procédures opérationnelles standard locales) afin de pouvoir détecter des changements dans les fonctions comportementales ou cognitives ou tout autre signe neurologique survenant après la perfusion de CAR-T. Elle doit être élaborée par un neurologue et adaptée au patient.
- Elle peut inclure :
 - Des tests de dépistage des troubles cognitifs (p. ex. l'Évaluation cognitive de Montréal [MOCA], le test du mini-examen de l'état mental de Folstein [MMSE], le score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires [ICE])
 - Une imagerie par résonance magnétique (IRM)
 - Une tomodensitométrie (TDM)
 - Une électroencéphalographie (EEG)
- Une mesure de la qualité de vie par le patient ou un proche aidant peut également être utile en plus de l'évaluation neurologique.
- Les patients avec une maladie active significative du système nerveux central (SNC) ou des antécédents d'une telle maladie ou avec une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque altérée sont susceptibles d'être plus sensibles aux conséquences des effets indésirables et nécessitent une attention particulière. Il n'y a pas d'expérience d'utilisation de CARVYKTI® chez les patients présentant un envahissement du système nerveux central par le myélome ou d'autres maladies préexistantes du système nerveux central cliniquement pertinentes.¹

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

2. Notice d'utilisation du Cyclophosphamide 500 mg. 2019.

3. Notice d'utilisation du Fludarabine 50 mg. 2019.

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

- Un traitement prophylactique ou thérapeutique pour les infections doit être administré et la résolution complète des infections actives doit être obtenue avant la perfusion de CARVYKTI®. Des infections peuvent aussi survenir de façon concomitante avec le SRC et peuvent augmenter le risque de mortalité.¹
- La perfusion de CARVYKTI® doit être retardée si un patient présente l'une des conditions suivantes : une infection cliniquement significative.¹
 - Des toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 liées à la chimiothérapie lymphodéplétive avec cyclophosphamide et fludarabine à l'exception des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la constipation de grade 3. La perfusion de CARVYKTI® doit être retardée jusqu'à la résolution de ces événements à un grade ≤ 1 .¹
 - Maladie active du greffon contre l'hôte.¹
- La réduction de la masse tumorale à l'aide du traitement d'attente doit être envisagée avant la perfusion de CARVYKTI® pour les patients à forte masse tumorale afin de réduire le risque de développer une toxicité neurologique.¹

Administration des cellules CAR-T

- Les médicaments suivants doivent être administrés en prémédication à tous les patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de CARVYKTI® :
 - Un antipyrétique (650 à 1000 mg de paracétamol oral ou intraveineux).¹
 - Un antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine oral ou intraveineux ou un équivalent).¹

- Le médicament ne doit pas être décongelé avant que tout ne soit prêt pour son administration. La décongélation et la perfusion de CARVYKTI® doivent être coordonnées. L'horaire de la perfusion doit être confirmé à l'avance et le début de la décongélation doit être ajusté en conséquence pour que CARVYKTI® soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Le médicament doit être administré immédiatement après la décongélation et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes suivant la décongélation.¹
- CARVYKTI® est uniquement destiné à un usage intraveineux (veuillez consulter le RCP ou le Guide de manipulation de CARVYKTI® pour toutes les informations concernant la manipulation, la perfusion de CARVYKTI® et l'administration).¹

1. CARVYKTI®I 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Effets indésirables : SRC et toxicités neurologiques

- Les effets indésirables potentiels associés à la thérapie cellulaire CAR-T incluent (entre autres) le SRC et la neurotoxicité.
- Ces effets indésirables seront pris en charge par les PDS du centre CAR-T.
- Il est nécessaire de surveiller quotidiennement les patients pendant 14 jours suivant la perfusion de CARVYKTI® dans un établissement de santé qualifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires pour la survenue de signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et autres toxicités.¹
- Les patients doivent demeurer à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.¹
- Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRC apparaissent à n'importe quel moment. Il faudra continuer à surveiller les patients pour détecter les signes et les symptômes de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS).¹

Effets indésirables : SRC

- Symptômes^{1,*}
- Fièvre (avec ou sans tremblements), frissons, hypotension, hypoxie et enzymes hépatiques élevées. Les complications potentiellement mortelles du SRC peuvent inclure la dysfonction cardiaque, la toxicité neurologique et la lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM). L'évaluation pour la LHH/SAM doit être considérée chez les patients avec un SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

* Données provenant des études cliniques.

Facteurs de risque de SRC sévère ¹	Une forte masse tumorale avant l'administration, une infection active et une apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures de traitement symptomatique.
Incidence ^{1,*}	Un SRC est survenu chez 88 % (n = 157) des patients ; 83 % (n = 149) des patients ont eu des événements de SRC qui étaient de grade 1 ou de grade 2, 4 % (n = 7) des patients ont eu des événements de SRC de grade 3 ou de grade 4 et < 1 % (n = 1) des patients ont eu des événements de SRC de grade 5. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (n = 155) des patients se sont rétablis du SRC.
Délai d'apparition ^{1,*}	Le délai d'apparition du SRC peut varier entre les thérapies cellulaires CAR-T. Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI® (Jour 1) et l'apparition de SRC était de 7 jours (intervalle : 1 à 12 jours) . ¹ Le SRC est survenu au-delà du 3 ^{ème} jour suivant la perfusion de CARVYKTI® pour approximativement 90 % des patients. ¹
Durée ^{1,*}	La durée médiane du SRC était de 4 jours et allait de 1 à 14 jours pour tous les patients, sauf pour un patient pour lequel la durée du SRC a été de 97 jours et le SRC a été compliqué par une LHH/SAM secondaire dont l'issue a été fatale. Le SRC a duré ≤ 7 jours pour quatre-vingt-neuf pour cent des patients.
Surveillance ¹	• Les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme de SRC pendant les 14 jours après la perfusion de CARVYKTI® dans un établissement de santé qualifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires. • Les paramètres à surveiller comprennent : la température, la tension artérielle et la saturation en oxygène². Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes de SRC.¹
Grade	• Veuillez-vous référer à la procédure opérationnelle standard ou aux recommandations de votre centre CAR-T pour évaluer le grade du SRC. • Le système de <i>grading</i> le plus récent pour le SRC a été développé par l'American Society for Transplantation and Cellular Therapies (ASTCT) et est fourni en annexe.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

2. Neelapu SS *et al.* Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1)47–62.

* Données provenant des études cliniques.

Prise en charge¹

- Avant la perfusion, le centre de traitement qualifié doit disposer d'au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de SRC, avec un accès à une dose supplémentaire dans les 8 heures suivant chaque dose administrée. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.¹
- Aux premiers signes de SRC, évaluez immédiatement le patient pour une hospitalisation et initiez le traitement avec des soins de support, du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticostéroïdes, tel qu'indiqué dans le Tableau 1 ci-dessous.¹

Tableau 1 : Prise en charge du SRC par tocilizumab et corticoïdes

Grade des symptômes présentés	Tocilizumab ^a	Corticostéroïdes
Grade 1 température ≥38°C ^b	Peut être envisagé	N/A
Grade 2 température ≥38°C ^b avec soit : • Une hypotension répondant à l'administration de solutés de remplissage intraveineux et ne nécessitant pas de vasopresseurs. • Ou un besoin en oxygène à l'aide d'une canule nasale à faible débit^c ou par ventilation.	• Administrez du tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur une heure (ne pas excéder 800 mg). • Répétez le tocilizumab toutes les 8 heures au besoin si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux ou à une augmentation de la supplémentation en oxygène. • Limitez à un maximum de 3 doses par 24 heures; maximum de 4 doses au total.	• Prendre en charge selon les recommandations ci-contre si aucune amélioration n'est observée 24 heures après le début du tocilizumab.

Prise en charge (suite)

Grade des symptômes présentés	Tocilizumab ^a	Corticostéroïdes
Grade 3 température ≥38°C ^b avec soit : • Une hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine. • Ou un besoin en oxygène à l'aide d'une canule nasale à haut débit^c, un masque facial, un masque sans recycleur ou un masque Venturi.	• Administrez du tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur une heure (ne pas excéder 800 mg). • Répétez le tocilizumab toutes les 8 heures en fonction du besoin si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux ou à une augmentation de la supplémentation en oxygène. • Limitez à un maximum de 3 doses par 24 heures; maximum de 4 doses au total.	• Si aucune amélioration n'est observée, administrez de la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou un équivalent en dexaméthasone (p. ex. 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). • Poursuivez l'utilisation des corticostéroïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuez sur 3 jours.
Grade 4 température ≥38°C ^b avec soit : • Une hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (excluant la vasopressine). • Ou un besoin en oxygène avec une pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, intubation ou ventilation mécanique).	• Administrez du tocilizumab^b 8 mg/kg par voie intraveineuse sur une heure (ne pas excéder 800 mg). • Répétez le tocilizumab toutes les 8 heures en fonction du besoin si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux ou à une augmentation de la supplémentation en oxygène. • Limitez à un maximum de 3 doses par 24 heures; maximum de 4 doses au total.	• Comme précédemment ou administrez 1000 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours à la décision du médecin. • Si aucune amélioration n'est observée ou si la condition s'aggrave, envisagez des traitements immunosuppresseurs alternatifs.^b

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

- D'autres anticorps monoclonaux ciblant les cytokines (par exemple, un anti-IL1 et/ou un anti-TNFα) ou un traitement destiné à réduire et à éliminer les cellules CAR-T peuvent être envisagés pour les patients qui développent un SRC et une LHH/SAM de grade élevé qui demeurent graves ou qui engagent le pronostic vital malgré l'administration préalable de tocilizumab et de corticostéroïdes.
- Pour les patients ayant une forte masse tumorale avant la perfusion, un début précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures, une administration précoce de tocilizumab doit être envisagée.
- L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), doit être évitée en présence du SRC.
- Des soins de support pour le SRC (y compris, mais sans s'y limiter, des antipyrétiques, des liquides de remplissage par voie intraveineuse, des vasopresseurs, une supplémentation en oxygène, etc.) doivent être administrés, le cas échéant. Les analyses de laboratoire sont importantes pour contrôler la coagulation intravasculaire disséminée, les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Effets indésirables : Toxicités neurologiques

Symptômes ^{1,*}	– Les symptômes comprennent : l'aphasie, une lenteur de la parole, la dysgraphie, l'encéphalopathie, un niveau de conscience altéré et un état confusionnel. – Les symptômes des effets indésirables de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS comprennent : des troubles de la conscience, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des troubles du mouvement, des troubles mentaux, des troubles des nerfs crâniens et des neuropathies périphériques.
Incidence ^{1,*}	– Les toxicités neurologiques surviennent fréquemment suite au traitement par CARVYKTI® et peuvent être fatales ou engager le pronostic vital. – Une toxicité neurologique est survenue chez 20 % des patients (n = 35) ; 7 % (n = 12) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 et < 1 % (n = 1) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 5. – Un ICANS est apparu chez 13 % des patients (n = 24), dont 2 % (n = 4) ont présenté un ICANS de grade 3 ou 4. – Des effets indésirables de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS sont survenus chez 11 % des patients (n = 20).[†]
Délai d'apparition ^{1,*}	La toxicité neurologique peut apparaître en même temps que le SRC, après la résolution du SRC ou bien en l'absence de SRC. – Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI® et la première apparition de l'ICANS était de 8 jours (intervalle : 3 à 13 jours). – Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI® et les réactions indésirables de toxicité neurologique survenue après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS était de 24 jours (intervalle : 5 à 108 jours).

* Données provenant des études cliniques.

Remarque : Des anticorps monoclonaux ciblant les cytokines (par exemple, les anti-IL1 tels que l'anakinra) peuvent être envisagés selon la pratique institutionnelle pour les SRC non répondeurs.

a) Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. Envisager des mesures alternatives (voir rubriques 4.2 et 4.4); b) 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 anticytokine (par ex., le tocilizumab ou les stéroïdes); c) La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Durée ¹ , *	– La durée médiane de l'ICANS était de 4 jours (intervalle : 1 à 14 jours). – Le délai médian de résolution des réactions indésirables de toxicité neurologique survenues après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS était de 28 jours (intervalle : 2 à 159 jours).
Surveillance	– Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes ou de symptômes d'ICANS pendant quatre semaines après la perfusion. Il faut continuer à surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS.¹ – Les caractéristiques neurologiques initiales (p. ex. comportementales, cognitives, EEG, TDM/IRM) des patients doivent être connues avant l'administration des CAR-T pour faciliter la détection des toxicités neurologiques après le traitement. – Aux premiers signes de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Éliminez les autres causes de symptômes neurologiques.¹
Grade	– Veuillez-vous référer à la procédure opérationnelle standard ou aux recommandations de votre centre CAR-T pour évaluer le grade de la toxicité neurologique. – Le système de <i>grading</i> le plus récent pour l'ICANS a été développé par l'ASTCT. Le consensus d'évaluation de la sévérité de l'ICANS chez les adultes de l'ASTCT incorpore le score ICE. Veuillez consulter l'annexe pour le système consensus d'évaluation de la sévérité de l'ICANS chez les adultes de l'ASTCT et le score ICE.

* Données provenant des études cliniques. † 3 % des patients (n = 6 ; tous des hommes) ont connu un ensemble d'effets indésirables neurocognitifs, y compris des troubles du mouvement (p. ex. micrographie, tremblements), des troubles cognitifs (p. ex. pertes de mémoire, troubles de l'attention) et des changements de personnalité (p. ex. réduction des expressions faciales, absence d'émotion), souvent associés à un début discret (p. ex. micrographie, absence d'émotion) qui progresse chez certains patients en une incapacité à travailler ou à prendre soin d'eux-mêmes. Le délai médian de la première apparition du symptôme était de 33 jours (intervalle allant de 14 à 108 jours). Ces patients présentaient tous une combinaison de deux facteurs ou plus, comme une forte masse tumorale initiale (plasmocytes de la moelle osseuse ≥80% ou pic M sérique ≥5 g/dL ou chaîne légère libre sérique ≥5000 mg/L), un antécédent de SRC de grade 2 ou plus, un antécédent d'ICANS, et une expansion et une persistance cellulaires CAR-T élevées. Le traitement avec le lévodopa/carbidopa (n = 2) n'a pas réussi à améliorer la symptomatologie chez ces patients.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Prise en charge	Aux premiers signes d'ICANS, une éventuelle hospitalisation doit être évaluée et un traitement initié avec les soins de support, tel qu'indiqué dans le Tableau 2 ci-dessous.
-----------------	---

Tableau 2 : Recommandations pour la prise en charge de l'ICANS

Grade ^a des symptômes présentés ^b pour l'ICANS	En présence de SRC	En l'absence de SRC
Grade 1 Score ICE de 7–9° ou faible niveau de conscience ^d : s'éveille spontanément	Prise en charge du SRC selon le Tableau 1	Envisagez la dexaméthasone
Grade 2 Score ICE de 3–6° ou faible niveau de conscience ^d : s'éveille au son de la voix.	Administrez du tocilizumab selon le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC. Si aucune amélioration n'est observée après avoir débuté le tocilizumab, administrez 10mg de dexaméthasone ^e par IV toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà des corticoïdes. Poursuivez l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à résolution à un grade ≤1, puis diminuez.	Administrez 10mg de dexaméthasone ^e par IV toutes les 6 heures. Poursuivez l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤1, puis diminuez.

Prise en charge (suite)

Tableau 2 : Recommandations pour la prise en charge de l'ICANS

Grade ^a des symptômes présentés ^b pour l'ICANS	En présence de SRC	En l'absence de SRC
Grade 3 Score ICE de 0–2 ^c ou faible niveau de conscience ^d : s'éveille seulement avec une stimulation tactile, ou convulsions ^d , soit : - des convulsions cliniques, focalisées ou généralisées, qui se résolvent rapidement ou - des crises non convulsives sur l'EEG qui se résolvent avec une intervention, ou PIC élevée : œdème focalisée/ localisée sur l'imagerie cérébrale ^d .	Administrez du tocilizumab selon le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC. De plus, administrez 10 mg de dexaméthasone ^e par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répétez la dose toutes les 6 heures. Poursuivez l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à résolution à un grade ≤1, puis diminuez.	Administrez 10 mg de dexaméthasone ^e par IV toutes les 6 heures. Poursuivez l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤1, puis diminuez.
Grade 4 Score ICE de 0 ^c - impossibilité d'éveiller le patient ou nécessite une stimulation tactile vigoureuse ou répétée pour s'éveiller, ou - stupeur ou coma, - des convulsions répétées engageant le pronostic vital (>5 min) ou - des convulsions cliniques ou électriques répétées sans retour au statut initial entre les crises,	Administrez du tocilizumab selon le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC. Comme ci-dessus ou envisagez l'administration de 1000 mg de méthylprednisolone IV par jour avec la première dose de tocilizumab et poursuivez avec 1000 mg de méthylprednisolone IV par jour pendant 2 jours ou plus. En cas de PIC élevée/ œdème cérébral, référez vous aux recommandations institutionnelles pour sa prise en charge.	Comme ci-dessus ou envisagez l'administration de 1000 mg de méthylprednisolone IV par jour pendant 3 jours. Si vous observez une amélioration, prenez en charge comme ci-dessus. En cas de PIC élevée/ œdème cérébral, référez vous aux recommandations institutionnelles pour sa prise en charge.

Prise en charge (suite)

- une faiblesse motrice profonde focalisée, comme l'hémi-parésie ou la paraparésie,
 - un œdème cérébral diffus sur l'imagerie, ou
 - une posture décérébrée ou décortiquée, ou
 - une paralysie du sixième nerf crânien, ou
 - un œdème papillaire, ou
 - une triade de Cushing.
- Envisagez de réduire la masse tumorale initiale avec le traitement d'attente avant la perfusion de CARVYKT[®] pour les patients à forte masse tumorale afin de réduire le risque de développer une toxicité neurologique. La détection précoce et le traitement agressif du SRC ou de l'ICANS peuvent être importants pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de la toxicité neurologique.¹
 - Prodiguez des soins intensifs et un traitement de support pour les toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.¹
 - Il est conseillé de transférer dans leur centre CAR-T les patients sortis d'hospitalisation qui présentent des toxicités neurologiques. Il est important de mettre en place des moyens de communication efficaces entre l'hôpital local et le centre CAR-T, car une admission tardive (lorsque les toxicités neurologiques du patient sont de grade 3 ou plus) peut être associée à un pronostic plus défavorable.

a) Envisagez des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) pour prévenir les convulsions pour les ICANS de tous les grades; b) La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave qui n'est pas attribuable à une autre cause; c) Si le patient est éveillé et capable de réaliser l'évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE), évaluez : Orientation : orientation sur l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points; Nommer : nommer 3 objets (par exemple pointer une horloge, un stylo, un bouton) = 3 points; Suivre des ordres (par exemple « montrez 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue ») = 1 point; Ecriture : capacité à écrire une phrase standard = 1 point; Attention : compter de 100 à 0 par palier de 10 = 1 point. Si le patient ne répond à aucun stimulus et est incapable d'effectuer une évaluation ICE = 0 point (cf annexe en p.35); d) Attribuable à aucune autre cause; e) Toutes les références à l'administration de la dexaméthasone sont pour la dexaméthasone ou un équivalent.¹

1. CARVYKT[®] 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

Mise à disposition d'informations aux patients

Il est primordial d'informer les patients et leurs proches aidants qu'ils doivent demeurer à **proximité** d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion et de consulter **immédiatement un médecin** si des signes ou des symptômes de **SRC ou de toxicités neurologiques apparaissent quel que soit le moment**.

Symptômes à surveiller :

- Frissons, fièvre (38°C ou plus), rythme cardiaque rapide, difficultés respiratoires et tension artérielle basse qui peut donner des vertiges ou des étourdissements au patient. Il peut s'agir de signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de relargage des cytokines » (SRC).
- Effets sur le système nerveux, dont les symptômes peuvent apparaître plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'administration de la perfusion et qui peuvent être initialement discrets :
 - Se sentir confus, moins alerte, désorienté, anxieux ou avoir des pertes de mémoire
 - Difficulté à parler ou troubles de l'élocution
 - Mouvements plus lents, changements dans l'écriture manuscrite
 - Perte de la coordination qui affecte le mouvement et l'équilibre
 - Difficulté à lire, à écrire et à comprendre lorsqu'une personne parle

- Altération de la personnalité, pouvant se manifester par une baisse de production verbale, un désintérêt pour les activités et une réduction de l'expression faciale.

Certains de ces symptômes peuvent être des signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS).¹

Si le patient ou son proche aidant observe **un des symptômes** de SRC ou de toxicités neurologiques **quel que soit le moment**, il doit **contacter le centre CAR-T immédiatement**.

- Les patients recevront '**Mon guide d'accompagnement CAR-T**', qui explique ce à quoi ils peuvent s'attendre à toutes les étapes du parcours CAR-T.
- Les patients/proches aidants doivent avoir la **carte patient pour CARVYKTI®** avec eux à tout moment pour leur rappeler les signes et les symptômes du SRC et des toxicités neurologiques qui nécessitent une attention immédiate. Conseillez au patient de la montrer à tous les professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

Autres effets indésirables

Effets indésirables : Cytopénie prolongée

Symptômes ¹	Fièvre, frissons ou signes et symptômes d'une infection, sensation de fatigue, saignements et ecchymoses.
Incidence* ²	Lors de l'étude MMY2001, presque tous les patients ont eu des effets indésirables cytopéniques de grade 3 ou 4.

	Grade 3/4 après dosage au Jour 1	Grade initial 3/4 (%) non rétabli ^a à grade ≤ 2 au Jour 30	Grade initial 3/4 (%) non rétabli ^a à grade ≤ 2 au Jour 60	Survenue d'un grade 3/4 (%) > Jour 60 (après la guérison initiale d'un grade 3/4)
Thrombocytopénie	95 (53 %)	66 (37 %)	43 (24 %)	6 (3 %)
Neutropénie	174 (97 %)	62 (35 %)	27 (15 %)	24 (13 %)
Lymphopénie	177 (99 %)	40 (22 %)	22 (12 %)	47 (26 %)

a) Le résultat de laboratoire avec le pire grade de toxicité est utilisé pour le jour du calendrier correspondant. Définition de rétablissement : doit avoir 2 évaluations de grade ≤2 consécutives sur des jours différents si la période de rétablissement est de ≤10 jours.

Notes : Les résultats de laboratoire évalués après le jour 1 jusqu'au jour 100 sont inclus dans l'analyse. Thrombocytopénie : Grade 3/4 – Numération des plaquettes <50,000 cellules/μL. Neutropénie : Grade 3/4 – Numération des neutrophiles <1000 cellules/μL. Lymphopénie : Grade 3/4 – Numération des lymphocytes <0.5×10⁹ cellules/L. Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients traités.

Délai d'apparition*¹ La plupart des patients a eu un délai médian entre la perfusion et la première apparition de cytopénie de grade 3 ou 4 de moins de deux semaines et la majorité des patients était revenue à un grade 2 ou moins au jour 30.

Prise en charge¹

- Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de CARVYKTI®. Ils doivent être pris en charge selon les recommandations locales.
- La numération complète de la formule sanguine doit être surveillée avant et après la perfusion de CARVYKTI®. Pour la thrombocytopénie, des soins de support incluant des transfusions doivent être envisagés. Les facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le GM-CSF, ont le potentiel d'aggraver les symptômes de SRC et ne sont pas recommandés durant les 3 premières semaines suivant l'administration de CARVYKTI® ou jusqu'à ce que le SRC soit résolu.

Effets indésirables : Infections graves et neutropénie fébrile

Incidence*

- Des infections sont survenues chez 45 % des patients (n = 80); 14% des patients (n = 25) ayant développé des infections de grade 3 ou 4 et des infections mortelles sont survenues chez 3 % des patients (n = 5) (abcès pulmonaire, septicémie, choc septique, pneumonie à COVID-19 et colite à Clostridium difficile). Les infections de grade ≥3 les plus fréquemment rapportées (≥2%) étaient la pneumonie et la septicémie.
- La neutropénie fébrile a été observée chez 9 % des patients, dont 3 % ont présenté une neutropénie fébrile grave.

Surveillance

- Les patients doivent être surveillés pour les signes et les symptômes d'une infection avant et pendant le traitement par CARVYKTI® et traités de manière appropriée. Il est connu que les infections compliquent le déroulement et la prise en charge d'un syndrome de relargage des cytokines concomitant.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

2. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

* Données provenant des études cliniques.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

2. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Notice : Information de l'utilisateur, 2022.

* Données provenant des études cliniques.

Prise en charge	- Des traitements prophylactiques antimicrobiens doivent être administrés selon les recommandations locales. - Les patients présentant une infection active cliniquement significative ne doivent pas débiter un traitement par CARVYKTI® tant que l'infection n'est pas contrôlée. - En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge de manière appropriée avec des antibiotiques à large spectre, des apports liquidiens et d'autres médicaments ou soins de support.
-----------------	---

Effets indésirables : Hypogammaglobulinémie¹

Incidence*	L'hypogammaglobulinémie peut apparaître chez les patients recevant CARVYKTI®. L'hypogammaglobulinémie survient chez 9 % des patients, avec 1 % des patients présentant une hypogammaglobulinémie de grade 3 ou 4.
Surveillance	Les niveaux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement.
Prise en charge	Les pratiques habituelles doivent être suivies, incluant l'administration d'immunoglobulines de remplacement, la prophylaxie par antibiotiques et la surveillance des infections.

Réactivation virale¹

Général	- La réactivation du VHB, pouvant résulter dans certains cas en hépatite fulminante, en insuffisance hépatique et en décès, peut survenir chez les patients traités avec des médicaments dirigés contre les lymphocytes B. - Il n'existe pas de données de fabrication de CARVYKTI® pour des patients ayant un test positif pour le VIH, une infection active par le VHB ou le VHC. Le dépistage du VHB, du VHC, du VIH et d'autres agents infectieux doit être réalisé avant de prélever des cellules pour la fabrication.
---------	--

Tumeurs malignes secondaires¹

Général	Les patients traités par CARVYKTI® peuvent développer des tumeurs malignes secondaires, ce qui implique une surveillance tout au long de leur vie. En cas d'apparition d'une tumeur maligne secondaire, contactez le laboratoire pour obtenir des instructions sur les échantillons de tissus tumoraux à prélever pour faire des analyses.
---------	--

Hypersensibilité¹

Général	Des réactions allergiques peuvent survenir avec la perfusion de CARVYKTI®. Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir en raison du diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de la kanamycine résiduelle dans CARVYKTI®.
---------	--

Surveillance à long terme

Durée de la période de suivi

- Suite au départ du patient du centre CAR-T, l'équipe CAR-T recevra des mises à jour régulières concernant les résultats à moyen et à long terme du patient et provenant du centre d'origine
- Il est attendu que les patients s'inscrivent et soient suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de CARVYKTI®.

* Données provenant des études cliniques.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Autres informations

COVID-19

- Veuillez suivre toutes les recommandations nationales et respecter toutes les restrictions nationales.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines¹

- CARVYKTI® peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison du risque d'événements neurologiques, les patients recevant CARVYKTI® peuvent avoir une conscience ou une coordination altérée ou diminuée pendant 8 semaines suivant la perfusion.
- Les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses, après la perfusion et en cas d'une nouvelle apparition de symptômes neurologiques.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules¹

- Les patients traités avec CARVYKTI® ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.

Vaccins vivants¹

- L'innocuité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par CARVYKTI® n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par CARVYKTI® et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement.

Interférence avec les tests sérologiques¹

- En raison de séquences génétiques courtes et limitées identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer CARVYKTI® et le VIH, certains tests basés sur l'acide nucléique du VIH (nucleic acid tests, NAT) peuvent donner un résultat faussement positif.

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes¹

- Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement par CARVYKTI®.
- Les données sur l'exposition au médicament sont insuffisantes pour établir des recommandations sur la durée de la contraception après le traitement par CARVYKTI®.
- Voir le résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie lymphodéplétive pour toute information sur la nécessité d'une contraception chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie lymphodéplétive.

Grossesse¹

- Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de CARVYKTI® chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité de la reproduction et du développement n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si CARVYKTI® est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, CARVYKTI® n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus.
- Toute grossesse survenant après traitement par CARVYKTI® doit être discutée avec le médecin traitant.
- Les femmes enceintes qui ont reçu CARVYKTI® peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. L'évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés de mères traitées par CARVYKTI® doit être envisagée.

Allaitement¹

- Il n'y a pas de données disponibles qui confirment si CARVYKTI® est excrété dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant allaité.
- Suite à l'administration de CARVYKTI®, la décision d'envisager l'allaitement doit être discutée avec le médecin traitant.

Fertilité¹

- Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de CARVYKTI® sur la fertilité. Les effets de CARVYKTI® sur la fertilité masculine ou féminine n'ont pas été évalués dans des études animales.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, 2022.

Glossaire

ARN	Acide ribonucléique
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapies
BiPAP	Pression positive des voies aériennes à deux niveaux
BCMA	Antigène de maturation des lymphocytes B
CPAP	Pression positive continue des voies respiratoires
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CTCAE	Critères de terminologie communs pour les événements indésirables
EBMT-JACIE	European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation-Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT
EEG	Électroencéphalographie
ICANS	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires
ICE	Encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LHH/SAM	Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique
MMSE	Test du mini-examen de l'état mental de Folstein
MOCA	Évaluation cognitive de Montréal
NAT	Test d'acide nucléique
PDS	Professionnel de santé
PGR	Plan de gestion des risques
PIC	Pression intracrânienne
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
TDM	Tomodensitométrie
USI	Unité de soins intensifs
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Déclarer des effets indésirables

- La déclaration des effets indésirables est importante et permet une surveillance continue du rapport bénéfices/risques du médicament.
- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les PDS doivent déclarer tous les effets indésirables suspectés à l'aide du système national de déclaration : Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.
- Afin d'améliorer la traçabilité de CARVYKT[®], le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés lors de la déclaration d'un effet indésirable.
- Lors de la déclaration d'un effet indésirable, veuillez fournir autant d'informations que possible, y compris des informations relatives aux antécédents médicaux, aux traitements concomitants, aux dates d'apparition de l'effet et du traitement.

Système de consensus d'évaluation de la sévérité du SRC de l'ASTCT¹

Paramètre SRC	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre*	Température ≥38°C	Température ≥38°C	Température ≥38°C	Température ≥38°C
Avec :				
Hypotension	Aucune	Ne nécessite pas de vasopresseur	Nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (excluant la vasopressine)
Et/ou†				
Hypoxie	Aucune	Nécessitant une canule nasale à faible débit* ou par ventilation	Nécessitant une canule nasale à haut débit*, un masque facial, un masque sans réinspiration ou un masque Venturi	Nécessitant une pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, une intubation ou une ventilation mécanique)

L'ASTCT était autrefois connue sous le nom d'ASBMT, soit l'American Society for Blood and Marrow Transplantation. La toxicité pour les organes associée avec le SRC peut être classifiée selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 5.0, mais elle n'influence pas le grade du SRC. *La fièvre est définie comme étant une température de ≥38°C qui n'est pas attribuable à une autre cause. Chez les patients qui ont un SRC et qui reçoivent des antipyrétiques ou une thérapie anti-cytokine, comme le tocilizumab ou les stéroïdes, la fièvre n'est plus nécessaire pour les évaluations suivantes de la gravité du SRC. Dans ce cas, le grade du SRC est déterminé par l'hypotension et/ou l'hypoxie. † Le grade du SRC est déterminé par l'événement le plus grave : l'hypotension ou l'hypoxie n'est pas attribuable à une autre cause. Par exemple, un patient avec une température de 39,5°C, une hypotension nécessitant 1 vasopresseur et une hypoxie nécessitant une canule nasale à faible débit est classé comme ayant un SRC de grade 3. ‡ Une canule nasale à faible débit est définie comme de l'oxygène administré à <6 L/min. Un faible débit inclut également l'oxygène administré par ventilation, parfois utilisé en pédiatrie. Une canule nasale à haut débit est définie comme de l'oxygène administré à >6 L/min.

1. Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–38.

Système de consensus d'évaluation de la sévérité de l'ICANS de l'ASTCT¹

Domaine de neurotoxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE*	7–9	3–6	0–2	0 (patient demeure inconscient et incapable de réaliser le ICE)
Faible niveau de conscience†	S'éveille spontanément	S'éveille au son de la voix	S'éveille avec une stimulation tactile	Patient demeure inconscient ou nécessite une stimulation tactile vigoureuse ou répétée pour s'éveiller. Stupeur ou coma
Convulsions	N/A	N/A	Toute convulsion clinique, focalisée ou généralisée, qui se résout rapidement; ou crises non convulsives sur EEG qui se résout avec une intervention	Convulsions prolongées engageant le pronostic vital (>5 min); ou convulsions cliniques ou électriques répétées sans retour au niveau initiale entre les épisodes
Troubles moteurs‡	N/A	N/A	N/A	Faiblesse motrice focalisée profonde, comme l'hémiplégie ou la parapariésie
Pression intracrânienne (PIC) élevée/œdème cérébral	N/A	N/A	Œdème focalisé/localisé sur l'imagerie cérébrale§	Œdème cérébral diffus sur l'imagerie; posture décérébrée ou décortiquée; ou paralysie du sixième nerf crânien; ou œdème apilaire; ou triade de Cushing

Le grade de l'ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsions, troubles moteurs, PIC élevée/œdème cérébral) qui n'est pas attribuable à une autre cause. Par exemple, un patient avec un score ICE de 3 qui a des convulsions généralisées est classé comme ayant un ICANS de grade 3. *Un patient avec un score ICE de 0 pourrait être classé comme ayant un ICANS de grade 3 si ce patient est éveillé avec une aphasia globale. Toutefois, un patient avec un score ICE de 0 pourrait être classé comme ayant un ICANS de grade 4 si ce patient demeure inconscient. † Un niveau de conscience faible ne doit pas être attribuable à une autre cause (p. ex. pas de médicaments sédatifs). ‡ Des tremblements et une myoclonie associés avec les thérapies par cellules effectrices immunitaires peuvent être classés selon le CTCAE version 5.0, mais n'influencent pas le grade de l'ICANS. § Une hémorragie cérébrale avec ou sans œdème associé n'est pas considérée comme une caractéristique de la neurotoxicité et est exclue du grade de l'ICANS. Elle peut être classée selon le CTCAE version 5.0.

1. Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–38.

Notes

Score ICE¹

Calcul du score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE)		
Orientation	Orientation sur l'année, le mois, la ville, l'hôpital	4 points
Nommer	Nommer 3 objets (par exemple pointer une horloge, un stylo, un bouton)	3 points
Suivre des ordres	Par exemple « montrez 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue »	1 point
Écriture	Capacité à écrire une phrase standard	1 point
Attention	Compter de 100 à 0 par palier de 10	1 point

Score ICE

- Score 10 : pas d'altération
- Score 7-9 : ICANS de grade 1
- Score 3-6 : ICANS de grade 2
- Score 0-2 : ICANS de grade 3
- Score 0 : patient ne répondant à aucun stimulus et incapable d'effectuer une évaluation ICE : ICANS de grade 4

1. Lee DW, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

