



THÉRAPIE
CELLULAIRE
CAR-T AVEC
CARVYKTI® :
*Guide de
manipulation*
CARVYKTI®▼
(ciltacabtagene autoleucel)

CP-374495 – Version 2 – Date de mise à jour : février 2023

▼ 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.



Introduction	4
Les étapes du parcours de thérapie cellulaire CAR-T	6
Suspension cellulaire pour perfusion de CARVYKTI®	8
Arrivée et réception de CARVYKTI®	10
Conservation de CARVYKTI®	12
Manipulation de CARVYKTI®	13
Décongélation de CARVYKTI® pour l'administration	14
Administration de CARVYKTI®	17
Précautions à prendre pour le transport et l'élimination du médicament	19
Effets indésirables : SRC	20
Effets indésirables : Toxicités neurologiques	22
Autres effets indésirables	28
Suivi à long terme	31
Glossaire	32
Déclarer des effets indésirables	33
Notes	34

Introduction

Ce guide est destiné à tous les professionnels de santé (PDS - pharmaciens, infirmiers/ières, médecins et personnel soignant) et toute autre personne impliquée dans le transport, la conservation, la décongélation et la manipulation de CARVYKTI®. Avant la perfusion, le centre de traitement agréé doit disposer d'au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et avoir accès à une dose supplémentaire dans les 8 heures suivant chaque administration précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion. L'équipement d'urgence doit être disponible avant la perfusion et pendant la période de rétablissement (voir le paragraphe sur la préparation et la décongélation de CARVYKTI®).¹ Dans le cas d'une utilisation exceptionnelle d'un produit non conforme aux spécifications, veuillez-vous référer aux directives supplémentaires fournies par Janssen-Cilag International NV. Si une partie des processus décrits dans ce guide est réalisée par d'autres départements ou d'autres personnes, veuillez leur partager ce document.

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Introduction à la 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 de 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.¹
- Après modification, les lymphocytes T acquièrent une activité pharmacologique qui leur confère un statut de médicament.²
- Malgré son potentiel thérapeutique, la thérapie cellulaire CAR-T peut être associée à des effets indésirables qui peuvent engager le pronostic vital, incluant le SRC et les toxicités neurologiques.¹

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

2. Moreno-Martinez ME, *et al.* Farm Hosp. 2020;44(1):26-31.

Les étapes du parcours de thérapie cellulaire CAR-T

Les cinq étapes de la thérapie cellulaire CAR-T :



DÉBUT

Évaluation de
l'éligibilité du patient



ÉTAPE 1

Leucaphérèse



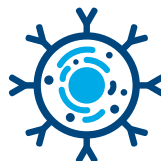
ÉTAPE 2

Traitement d'attente
(optionnel)



Transfert vers le
site de production

Environ 4 semaines¹



Production des
cellules 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)**.¹

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.



ÉTAPE 3

Pré-traitement
(chimiothérapie
lymphodéplétive)

ÉTAPE 4

Administration des
CAR-T

ÉTAPE 5

Surveillance à court
et long terme



Transfert vers le
centre CAR-T

● Centre d'origine

● Centre CAR-T

Suspension cellulaire pour perfusion de CARVYKTI®

COVID-19

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

Leucaphérèse

- La leucaphérèse consiste à prélever les globules blancs du patient, qui seront ensuite conditionnés et envoyés 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 au minimum 3 jours mais idéalement 7 jours avant la leucaphérèse. Veuillez-vous référer à Hayden *et al.*² ou à vos recommandations locales pour plus d'informations.

Traitement d'attente

- Un traitement d'attente (ou « Bridging therapy ») est souvent administré aux patients pendant la fabrication des cellules CAR-T.¹ Le traitement d'attente peut avoir lieu au centre d'origine du patient et, par conséquent, une communication étroite entre le site CAR-T et l'équipe médicale locale du patient est nécessaire.

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

2. Hayden PJ *et al.* Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.

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. CARVYKTI® doit être administrée 5 à 7 jours après le début du protocole de lymphodéplétion.¹ Une confirmation du médecin responsable du patient que celui-ci est éligible pour recevoir CARVYKTI® doit être obtenue avant la perfusion. Ceci est spécifique à CARVYKTI®. Les traitements peuvent varier selon les différentes thérapies cellulaires CAR-T (en termes de dose et de fréquence d'administration).
- Les effets indésirables fréquents peuvent inclure une diminution de la numération globulaire 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

Prémédication¹

- 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).
 - Un antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine oral ou intraveineux ou un équivalent).
- Évitez d'utiliser des corticostéroïdes systémiques en prophylaxie car ils sont susceptibles d'interférer avec l'activité de CARVYKTI®.

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

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

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

Arrivée et réception de CARVYKTI®

- CARVYKTI® est livré sous forme de dispersion cellulaire dans une poche de perfusion identifiée spécifiquement pour le patient.¹
- Vérifier les informations sur le container (étiquette de l'expéditeur et pochette du destinataire). Des photographies peuvent être prises pour confirmer la réception ou documenter les conditions d'arrivée du produit.
- Retirer l'étiquette de l'expéditeur et vérifier qu'elle correspond à l'enregistrement de la chaîne d'identité (CI) sur le portail web. Confirmer que le numéro d'identification EVO-IS (les 4 derniers chiffres) sur la facture du transport aérien (FTA) correspond au numéro d'identification EVO-IS sur le couvercle d'expédition de l'azote liquide (N2LIQ).
- Vérifier les données température et s'il y a eu des excursions de température ou toute autre alerte au cours du transport.
 - En cas d'excursion de température hors des limites (THL), placer immédiatement le produit en quarantaine selon les exigences du fabricant (p. ex. dans le N2LIQ) et contacter votre représentant local Janssen pour discuter des impacts potentiels.

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

- Un formulaire de rapport de THL doit être rempli et envoyé par voie électronique à l'équipe de THL.
- Janssen complétera le bas du rapport de THL dans un délai d'un jour ouvrable et indiquera si le produit peut être utilisé ou non.
- Le rapport de THL complet doit être classé dans les dossiers appropriés de votre établissement.
- Sortir le médicament de son emballage (Dry shipper):
 - Couper le collier de serrage et le sceau d'inviolabilité pour retirer le couvercle d'expédition et soulever le support de la cassette.
 - Scanner l'étiquette de l'expéditeur pour indiquer l'heure de début du déballage.
 - Couper le sceau d'inviolabilité et retirer le sac Tyvek® contenant le produit et la cassette.
 - Couper le sac Tyvek® et retirer la cassette.
 - Vérifier la chaîne d'identité (nom du patient, date de naissance [DN] et code européen unique de la séquence d'identification du don [SEC-DIS]).
 - Déposer la cassette dans le N2LIQ (sous forme de vapeur) pour la conservation.
 - Saisissez les vérifications dans le portail web et scannez l'étiquette pour indiquer l'heure de fin de déballage.
 - Confirmer que le connecteur du thermocouple est sécurisé et compléter le formulaire de vérification de la réception de votre établissement.
 - Ces actions doivent être réalisées le plus rapidement possible.

Conservation de CARVYKTI®

- CARVYKTI® doit être stocké et transporté dans la phase vapeur de l'azote liquide ($\leq -120^{\circ}\text{C}$) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement afin de garantir que des cellules viables soient disponibles pour l'administration au patient. Le médicament décongelé ne doit pas être agité, recongelé ou réfrigéré.¹
- La manipulation du produit à l'extérieur du stockage cryogénique (-120°C) causera une augmentation très rapide de la température et elle doit être minimisée/évitée.²
- La durée de conservation de CARVYKTI® est de 9 mois.¹
- Conserver la poche de perfusion dans la cassette cryogénique en aluminium.¹
- Les conditions de température lors de la conservation de CARVYKTI® sur le site doivent être surveillées et enregistrées.
- Les résultats du suivi de température doivent être vérifiés et enregistrés quotidiennement dans un relevé de températures ou un relevé d'alertes de température lors des jours ouvrables du site.
- Si une excursion de température hors des limites (THL) survient à tout moment pendant la conservation, placer immédiatement le produit en quarantaine selon les exigences du fabricant (p. ex. dans le N2LIQ), contacter votre représentant local Janssen et appliquer les actions requises pour la THL détaillées à la page précédente.

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

2. Données internes : RF-167500. 19 avril 2021.

Manipulation de CARVYKTI®

- CARVYKTI® contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent CARVYKTI® doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements et de lunettes de protection) pour prévenir toute transmission éventuelle de maladies infectieuses.¹

1. CARVYKTI® 3.2×10^6 – 1.0×10^8 cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Décongélation de **CARVYKTI®** pour l'administration

- La décongélation et la perfusion de CARVYKTI® doivent être coordonnées. Le moment 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. Une fois décongelé, le médicament doit être administré immédiatement et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes.¹
- Avant la préparation de CARVYKTI®, vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette cryogénique de CARVYKTI®. La poche de CARVYKTI® ne doit pas être retirée de la cassette cryogénique si les informations sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.¹
- Lorsque l'identité du patient est confirmée, la poche de CARVYKTI® doit être retirée de la cassette cryogénique.¹

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

- Inspecter la poche pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. N'administrer pas le produit et contacter Janssen-Cilag International NV si la poche est abîmée.¹ Ne pas manipuler la poche ou le contenu de la poche d'origine d'une quelconque façon avant la décongélation et l'administration.²
- La poche doit être placée à l'intérieur d'un sac en plastique refermable avant la décongélation¹ afin de prévenir une contamination en cas de détérioration de la poche de perfusion au cours de la décongélation.²
- CARVYKTI® doit être décongelé à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dans un bain marie ou à sec jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion. La durée totale du début à la fin de la décongélation ne doit pas excéder 15 minutes.¹ Une bonne pratique pour la décongélation consiste à garder la poche complètement immergée et à garder le bout ouvert du sac en plastique en dehors de l'eau.²
- La décongélation est rapide et doit être réalisée sous surveillance continue.²
- La poche de perfusion doit être retirée du sac en plastique refermable et bien essuyée. Le contenu de la poche de perfusion doit être mélangé délicatement afin de disperser les amas de cellules. S'il reste des amas de cellules visibles, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. CARVYKTI® ne doit pas être pré-filtré dans un contenant différent, lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.¹
- La poche doit être inspectée pour détecter des signes de dégradation après la décongélation. Comme CARVYKTI® est un produit génétiquement modifié, toute poche endommagée doit être signalée à Janssen-Cilag International NV et les directives locales doivent être suivies pour décontaminer la zone environnante, si nécessaire. C'est également le cas si un dommage survient suite à la manipulation (p. ex. s'il n'a pas été conservé ou décongelé correctement). Veuillez consulter la convention du fournisseur pour obtenir des informations détaillées sur les actions à réaliser si la poche est endommagée.
- Une fois décongelé : à conserver au maximum 2 heures et 30 minutes à température ambiante (20°C à 25°C). La perfusion de CARVYKTI® doit être administrée immédiatement après décongélation et doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes.¹
- Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé ni réfrigéré.¹

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

2. Données internes : RF-167500. 19 avril 2021.

- CARVYKTI® ne doit pas être irradié, car l'irradiation pourrait inactiver le médicament.¹
- La viabilité cellulaire de CARVYKTI® diminuera si le produit est décongelé et conservé de façon inappropriée.¹
- 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. L'équipement d'urgence doit être disponible avant la perfusion et pendant la période de surveillance.¹

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Administration de CARVYKTI®

- CARVYKTI® est uniquement destiné à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients.¹
- CARVYKTI® est strictement réservé à un usage par voie intraveineuse.¹
- CARVYKTI® doit être administré dans un établissement de santé qualifié.¹
- Le traitement doit être initié sous la direction et la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par CARVYKTI®.¹
- Avant la perfusion et pendant la période de rétablissement, s'assurer que le tocilizumab et l'équipement d'urgence sont disponibles pour être utilisés.¹ 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
- Vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de perfusion de CARVYKTI®. Ne pas perfuser CARVYKTI® si les informations sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.¹

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

- Une fois décongelée, la totalité de la poche de CARVYKTI® doit être administrée par perfusion intraveineuse dans les 2 heures et 30 minutes à température ambiante (20 à 25°C), en utilisant un transfuseur.¹ La perfusion dure généralement moins de 60 minutes. L'administration peut être réalisée avec un cathéter central ou périphérique, par gravité ou au moyen d'une pompe.²
- N'utilisez **PAS** de filtre anti-leucocytaire.¹
 - Un filtre qui n'implique pas la réduction leucocytaire est communément appelé un filtre ou transfuseur. Le sang et les produits cellulaires doivent être administrés en utilisant ce type de filtre afin d'éliminer les caillots et les thrombus cellulaires. Les transfuseurs standards avec des pores de 170 à 260 µm (150 à 200 µm pour le matériel disponible en France) piègent uniquement les gros amas et les caillots.³
 - CARVYKTI® est un produit de lymphocytes T modifiés qui proviennent du sang d'un patient et qui a donc été développé selon les pratiques standardisées d'administration d'un produit sanguin et cellulaire. Afin de s'assurer que les lymphocytes T modifiés ne soient pas filtrés au cours de la perfusion tout en prévenant la perfusion des amas et des caillots potentiels chez le patient, un filtre adapté ou transfuseur – qui n'implique pas la réduction leucocytaire – doit être utilisé. Si des amas/thrombus pénètrent dans la circulation sanguine, il y a un risque potentiel de formation de caillots pouvant mener à une embolie pulmonaire.
 - Des filtres de type filtres à micro-agglomérats avec des pores de 10 à 40 µm sont aussi disponibles sur le marché dans certains pays.⁴ CARVYKTI® n'a pas été évalué pour l'administration en utilisant des filtres à micro-agglomérats et ces derniers **ne doivent donc PAS être utilisés** pour la perfusion.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche lors de la perfusion de CARVYKTI® afin de disperser les amas cellulaires.¹
- Une fois que la totalité du contenu de la poche a été perfusée, rincer la tubulure, y compris le transfuseur, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection afin de vous assurer que la totalité du médicament ait été administrée.¹
- Seule une solution saline doit être utilisée pour le rinçage. Le rinçage peut être réalisé selon les pratiques standardisées en utilisant un volume approprié.²

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

2. Données internes : RF-167500. 19 avril 2021.

3. Singh and Kumar Biotechnol J. 2009;4:1140–51.

4. Mizuno J Anesth. 2013;27:645–6.

Précautions à prendre pour le transport et l'élimination du médicament

- CARVYKTI® doit être transporté au sein de l'établissement dans un conteneur fermé, incassable et étanche.¹
- Tout matériel non utilisé ou matériel ayant été en contact avec CARVYKTI® (déchets liquides et solides) doit être manipulé et éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.¹

Exposition accidentelle¹

- En cas d'exposition accidentelle, la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine doit être suivie. Les surfaces de travail qui ont été potentiellement en contact avec CARVYKTI® doivent être décontaminées au moyen de désinfectants adaptés.

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Effets indésirables : SRC

- Les effets indésirables potentiels associés avec la thérapie cellulaire CAR-T incluent (entre autres) le SRC et la toxicité neurologique.¹
- Ces effets indésirables, qui surviennent rapidement après le traitement (SRC et toxicité neurologique le plus souvent), seront pris en charge par les PDS du centre CAR-T.

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 (LHH) ou syndrome d'activation macrophagique (SAM). Les patients qui développent une LHH/SAM peuvent présenter un risque accru de saignement sévère. L'évaluation pour la LHH/SAM doit être considérée chez les patients avec un SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.

Incidence^{1,*} – Un SRC est survenu chez 89 % (n=166) des patients ; 84 % (n = 157) des patients ont eu des événements de SRC qui étaient de grade 1 ou de grade 2 ; 4 % (n = 8) 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-huit pour cent (n = 163) des patients se sont rétablis du SRC.

* Données provenant des études groupées (n=187) : étude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (États-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKT[®] 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Délai d'apparition ^{1,*}	– Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI® (1^{er} jour) 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.
Durée ^{1,*}	– La durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 15 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-dix pour cent des patients.
Surveillance	– Les patients doivent être surveillés quotidiennement à la recherche de signes et de symptômes de SRC pendant 14 jours après la perfusion de CARVYKTI® dans un établissement de santé qualifié, puis périodiquement pendant deux semaines supplémentaires. – Les patients doivent demeurer à proximité d'un établissement de santé qualifié pour au moins 4 semaines suivant la perfusion.¹ – Les paramètres à surveiller comprennent : la température, la tension artérielle et la saturation en oxygène.² 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 (POS) ou aux recommandations de votre centre CAR-T pour évaluer le grade du SRC. – Le système de grading le plus récent pour le SRC a été développé par l'American Society for Transplantation and Cellular Therapies (ASTCT).³
Prise en charge	– Au moins une dose de tocilizumab, à utiliser en cas de SRC, doit être disponible avant la perfusion. Dans les 8 heures suivant chaque administration de tocilizumab, le centre de traitement qualifié doit avoir accès à une dose supplémentaire. 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, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab.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 Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de CARVYKTI®.¹ – Veuillez-vous référer au RCP de CARVYKTI® pour la prise en charge du SRC.

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

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

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

Effets indésirables : Toxicités neurologiques

- Des toxicités neurologiques surviennent fréquemment après le traitement par CARVYKTI® et peuvent être fatales ou mettre en jeu le pronostic vital.¹
- Les toxicités neurologiques incluent des syndromes de neurotoxicité associés aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), des troubles moteurs neurologiques et une toxicité neurocognitive associés à des signes et symptômes de parkinsonisme, un syndrome de Guillain-Barré, des neuropathies périphériques et des paralysies des nerfs crâniens.¹
- Une toxicité neurologique est survenue chez 23 % des patients (n = 42) ; 7 % (n = 14) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 et 2 % (n = 3) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 5 (une due à un ICANS, une due à une toxicité neurologique associée à un parkinsonisme en cours et une due à une encéphalopathie).¹ En outre, six patients ont eu une issue fatale avec une toxicité neurologique en cours au moment du décès ; cinq décès étaient dus à une infection, dont deux décès chez des patients présentant des signes et symptômes de parkinsonisme en cours et un décès était dû à une insuffisance respiratoire.¹
- Les caractéristiques neurologiques initiales (p. ex. comportementales, cognitives, EEG, TDM/IRM) des patients doivent être connues avant l'administration des cellules CAR-T pour faciliter la détection des toxicités neurologiques après le traitement.
- Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de ces toxicités neurologiques et de la nature tardive de l'apparition de certaines de ces toxicités.¹

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

- Il convient de recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin pour un examen détaillé et une prise en charge si des signes ou symptômes de l'une de ces toxicités neurologiques surviennent à tout moment.¹

ICANS

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.
Incidence ^{1,*}	– Un ICANS est apparu chez 16 % des patients (n = 29), dont 3 % (n = 5) ont présenté un ICANS de grade 3 ou 4 et < 1% (n = 1) un ICANS de grade 5.
Délai d'apparition ^{1,*}	– Les patients traités par CARVYKTI® peuvent présenter un ICANS d'issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital après leur traitement par CARVYKTI®, y compris avant l'apparition du SRC, simultanément au SRC, après la résolution du SRC ou 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 : 2 à 13 jours) sauf pour 1 patient chez qui il est apparu après 26 jours).
Durée ^{1,*}	– La durée médiane de l'ICANS était de 4 jours (intervalle : 1 à 29 jours) , sauf pour 1 patient chez qui l'évènement fatal est survenu à 40 jours).
Surveillance ¹	– Surveillez les patients pour les signes ou symptômes de l'ICANS pendant les quatre semaines suivant la perfusion. Ils doivent également être surveillés pour des signes ou symptômes de toxicités neurologiques survenant après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS. Aux premiers signes de toxicités neurologiques, y compris l'ICANS, envisagez une évaluation neurologique. Éliminez les autres causes de symptômes neurologiques.

* Données provenant des études groupées (n=187) : étude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

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 grading le plus récent pour l'ICANS a été développé par l'ASTCT.¹
Prise en charge ²	– Aux premiers signes d'ICANS, une éventuelle hospitalisation doit être évaluée et un traitement initié avec les soins de support. – Veuillez-vous référer au RCP de CARVYKTI® pour la prise en charge des toxicités neurologiques.

Troubles moteurs neurologiques et toxicité neurocognitive associés à des signes et des symptômes de parkinsonisme

Symptômes ^{2,*}	– Un ensemble de symptômes de délai d'apparition variable et couvrant plus d'un domaine de symptômes a été observé, notamment des troubles du mouvement (par ex., micrographie, tremblements, bradykinésie, rigidité, posture voûtée, démarche traînante), cognitifs (par ex., perte de mémoire, trouble de l'attention, confusion) et de changement de personnalité (par ex. réduction de l'expression faciale, émoussement affectif, faciès figé, apathie), souvent d'apparition discrète (par ex. micrographie, émoussement affectif), qui ont évolué chez certains patients vers une incapacité à travailler ou à prendre soin de soi.
Incidence ^{2,*}	– Sur les 42 patients ayant présenté une neurotoxicité, 6 patients de sexe masculin présentaient une toxicité neurologique avec plusieurs signes et symptômes de parkinsonisme, distincts de l'ICANS. Les grades de toxicité maximum du parkinsonisme étaient : grade 2 (n = 1), grade 3 (n = 5).
Délai d'apparition ^{2,*}	– La médiane d'apparition du parkinsonisme était de 32,5 jours (intervalle : 14 à 108 jours) après la perfusion de CARVYKTI®.

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

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

2. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Durée ^{1,*}	– Un patient (grade 3) est décédé à cause d'une toxicité neurologique avec un parkinsonisme en cours 247 jours après l'administration de CARVYKTI®. – Deux patients (grade 2 et grade 3) présentant un parkinsonisme en cours sont décédés de causes infectieuses 162 et 119 jours après l'administration de CARVYKTI®. – Chez les 3 derniers patients (grade 3), les symptômes de parkinsonisme étaient en cours jusqu'à 530 jours après l'administration de CARVYKTI®.
Facteurs de risque ^{1,*}	– Les 6 patients avaient tous des antécédents de SRC (n = 4 grade 2 ; n = 1 grade 3 ; n = 1 grade 4), tandis que 4 des 6 patients avaient des antécédents d'ICANS (n = 4 grade 1).
Surveillance et prise en charge ^{1,*}	– Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de parkinsonisme pouvant apparaître de manière tardive et être pris en charge par des soins de support.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Symptômes ^{1,*}	– Les symptômes rapportés incluent notamment ceux de la variante de Miller-Fisher du SGB, une faiblesse motrice, des troubles de l'élocution et une polyradiculonévrite.
Incidence ^{1,*}	– Un patient a été rapporté comme présentant un SGB après le traitement par CARVYKTI®.
Durée ^{1,*}	– Bien que les symptômes du SGB se soient améliorés après avoir reçu un traitement par corticoïdes et immunoglobuline IV (IVIG), le patient est décédé 139 jours après l'administration de CARVYKTI® en raison d'une encéphalopathie post-gastroentérite avec des symptômes en cours de SGB.
Surveillance ^{1,*}	– Les patients doivent être surveillés pour le SGB. Les patients présentant une neuropathie périphérique doivent être évalués pour le SGB.

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKTI® 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Prise en charge ^{1,*}	– Un traitement par immunoglobuline IV (IVIG) et le recours à une plasmaphérèse doivent être envisagés en fonction de la sévérité de la toxicité.
Neuropathies périphériques	
Incidence ^{1,*}	– Douze patients ont développé une neuropathie périphérique, se présentant comme neuropathie sensitive, motrice ou sensitivomotrice.
Délai d'apparition ^{1,*}	– Le délai médian d'apparition des symptômes était de 62 jours (intervalle : 4 à 315 jours) .
Durée ^{1,*}	– La durée médiane des neuropathies périphériques était de 139 jours (intervalle : 2 à 465 jours) , y compris les neuropathies en cours.
Surveillance ^{1,*}	– Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de neuropathies périphériques.
Prise en charge ^{1,*}	– Un traitement par corticoïdes systémiques à courte durée d'action doit être envisagé, en fonction de la gravité et de la progression des signes et symptômes.

Paralysie des nerfs crâniens

Incidence ^{1,*}	– Dix patients ont présenté une paralysie des nerfs crâniens. – Des cas de paralysie du 7e, 3e, 5e et 6e nerfs crâniens, dont certaines bilatérales, des aggravations de la paralysie des nerfs crâniens après une amélioration et des cas de neuropathie périphérique chez des patients atteints de paralysie des nerfs crâniens ont été rapportés.
Délai d'apparition ^{1,*}	– Le délai médian d'apparition était de 24 jours (intervalle : 20 à 101 jours) après la perfusion de CARVYKT [®] .

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKT[®] 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Durée ^{1,*}	– Le délai médian avant la résolution était de 51 jours (intervalle : 1 à 128 jours) après l'apparition des symptômes.
Surveillance ^{1,*}	– Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de paralysie des nerfs crâniens.
Prise en charge ^{1,*}	– Un traitement par corticoïdes systémiques à courte durée d'action doit être envisagé, en fonction de la gravité et de la progression des signes et symptômes.

- La réduction de la charge tumorale initiale par un traitement d'attente avant la perfusion de CARVYKTI® chez les patients présentant une charge tumorale élevée doit être envisagée, ce qui peut atténuer 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
- Entreprendre des soins intensifs et un traitement de soutien en cas de toxicité neurologique sévère ou menaçant 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.

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Autres effets indésirables

Effets indésirables : Cytopénies prolongées et récurrentes

Incidence^{1,*}

	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	99 (53%)	68 (36%)	44 (24%)	6 (3%)
Neutropénie	180 (96%)	58 (31%)	22 (12%)	31 (17%)
Lymphopénie	183 (98%)	39 (21%)	22 (12%)	52 (28%)

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.

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKTI® 3.2 × 10⁶ – 1.0 × 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

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 charge ¹	– 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 facteur stimulant les colonies de granulocytes et/ou de macrophages, 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.

[†] Données provenant de l'étude MMY2001 (n=106).

1. CARVYKTI® 3.2×10^6 – 1.0×10^8 cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Effets indésirables : Infections graves et neutropénie fébrile¹

Incidence*	– Des infections sont survenues chez 48 % des patients (n = 89) ; 16 % des patients (n = 29) 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 ($\geq 2\%$) étaient la pneumonie et la septicémie. – La neutropénie fébrile a été observée chez 10 % des patients, dont 4 % 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 avec CARVYKTI® et traités de manière appropriée. Il est connu que les infections compliquent le déroulement et la prise en charge d'un SRC concomitant.
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 avec 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. – Les patients traités par CARVYKTI® peuvent présenter un risque accru d'infections COVID-19 sévères/fatales. Les patients doivent être sensibilisés à l'importance des mesures de prévention.

* Données provenant des études groupées (n=187) : Etude MMY2001 (n=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (Etats-Unis ; n=97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n=9), et l'étude MMY2003 (n=81).

1. CARVYKTI® $3.2 \times 10^6 - 1.0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Suivi à long terme

Durée de la période de suivi¹

- Les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant les 14 jours suivant la perfusion de CARVYKTI® dans un établissement de santé qualifié, puis périodiquement dans les deux semaines suivantes pour la survenue de signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques ou d'autres toxicités.
- Les patients doivent demeurer à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- 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®.

Tumeurs secondaires¹

- Les patients traités avec CARVYKTI® peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Ces patients doivent être surveillés tout au long de leur vie pour les tumeurs malignes secondaires. En cas d'apparition d'une tumeur maligne secondaire, le laboratoire doit être contacté afin d'obtenir des instructions sur les échantillons de tissus tumoraux à prélever pour faire des analyses.

1. CARVYKTI® 3.2 x 10⁶ – 1.0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, janvier 2023.

Glossaire

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapies
BCMA	Antigène de maturation des lymphocytes B
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CI	Chaîne d'identité
EBMT-JACIE	European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation-Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT
EEG	Électroencéphalographie
ÉPI	Équipement de protection individuelle
FTA	Facture du transport aérien
GM-CSF	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
ICANS	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVIG	Immunoglobuline intraveineuse
LHH/SAM	Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique
N2LIQ	Azote liquide
PDS	Professionnel de santé
PGR	Plan de gestion des risques
POS	Procédure opérationnelle standard
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SEC-DIS	Code unique européen de la séquence d'identification du don
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
TDM	Tomodensitométrie
THL	Température hors limites

Déclarer des effets indésirables

- La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.
- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le 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 CARVYKTI®, 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 au sujet des antécédents médicaux, des médicaments concomitants, des dates de l'apparition de l'effet et du traitement.
- Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments ou sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments :



<https://base-donnees-publique-medicaments.gouv.fr/>



https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf



Notes

[illegible]

