

Brochure destinée aux professionnels de santé



▼ 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 rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version 6 - Octobre 2024

Table des matières

1.	Introduction	4
2.	Mesures additionnelles de réduction des risques	5
3.	Points importants à prendre en compte avant d'administrer Abecma®	6
4.	Préparation de l'administration d'Abecma®	7
4.1.	Instructions pour la décongélation	8
5.	Suivi des patients après l'administration d'Abecma®	9
6.	Risques associés à Abecma®	10
7.	Syndrome de relargage des cytokines	11
7.1.	Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines	11
7.2.	Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines	12
7.3.	Gestion du syndrome de relargage des cytokines	13
8.	Toxicités neurologiques, incluant l'ICANS	15
8.1.	Présentation clinique des toxicités neurologiques	15
8.2.	Gestion des toxicités neurologiques, incluant l'ICANS	16
9.	Test du transgène des tumeurs malignes secondaires	20
10.	Conseils aux patients	19
11.	Déclaration des effets indésirables	21
12.	Coordonnées du laboratoire pharmaceutique	22
13.	Références	23

Liste des tableaux

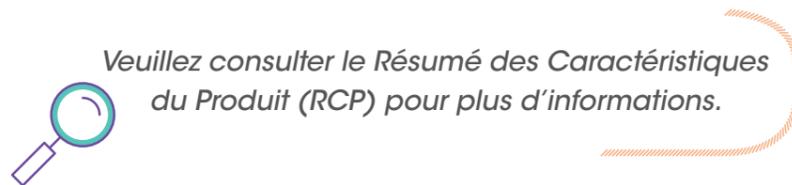
Tableau 1	: Manifestations les plus fréquentes du syndrome de relargage des cytokines observées dans les études KarMMa-3, KarMMa et CRB-401	12
Tableau 2	: Détermination du grade des SRC associés à Abecma® et recommandations de prise en charge	14
Tableau 3	: Détermination du grade des effets indésirables neurologiques, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge	17

Abréviations

ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASTCT	Société Américaine pour la transplantation et la thérapie cellulaire (<i>American society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
BCMA	antigène de maturation des lymphocytes b (<i>b-cell maturation antigen</i>)
CAR	récepteur antigénique chimérique (<i>chimeric antigen receptor</i>)
CD	cluster de différenciation
CVVHD	hémodialyse veino-veineuse continue (<i>continuous veno-venous hemodialysis</i>)
EBMT	société européenne de transplantation de sang et de moelle osseuse (<i>european society for blood and marrow transplantation</i>)
EEG	électroencéphalogramme
FiO₂	fraction inspirée d'oxygène
ICANS	syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICE	encéphalopathie liée aux cellules effectrices de l'immunité (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>)
IV	intraveineux
NA	non applicable
NCI	institut national du cancer (<i>national cancer institute</i>)
PIC	pression intracrânienne
RCP	résumé des caractéristiques du produit
SRC	syndrome de relargage des cytokines

1. Introduction

- Abecma® (idecabtagene vicleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T transduits ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral (VLV) incompetent pour la réplication exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR), qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), comprenant un fragment variable à chaîne unique murin anti-BCMA humain lié au domaine de costimulation 4-1BB et un domaine de signalisation CD3-zêta.
- Chaque poche de perfusion d'Abecma® spécifique à un patient donné contient idecabtagene vicleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné en une ou plusieurs poche(s) de perfusion contenant au total une dispersion cellulaire de 260 à 500 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs formulés dans une solution de cryoconservation.
- Le traitement consiste en une seule dose pour perfusion contenant une dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs, répartie dans une ou plusieurs poches de perfusion. La dose cible est de 420 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, dans un intervalle compris entre 260 et 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.
- Abecma® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux 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.



2. Mesures additionnelles de réduction des risques

- Cette brochure fait partie des **mesures additionnelles de réduction des risques** mises en place pour Abecma® et contient des informations concernant le **syndrome de relargage des cytokines (SRC)**, les **toxicités neurologiques**, incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) et les **tumeurs malignes secondaires d'origine cellulaire T**, effets indésirables associés à Abecma®. Ces effets indésirables ne constituent pas les seuls effets indésirables associés à Abecma®. Veuillez consulter le RCP d'Abecma® pour plus d'informations.
- Abecma® est uniquement disponible dans les établissements de santé qualifiés conformément au programme de distribution contrôlée approuvé en :
 - Garantissant un **accès immédiat et sur place à 1 dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma®**. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
 - S'assurant que les **professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont complété le programme pédagogique**.
- Pour **compléter le programme pédagogique**, les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser et administrer Abecma® **doivent recevoir cette brochure** contenant notamment les informations sur certains risques associés à Abecma® : le syndrome de relargage des cytokines et les effets neurologiques graves. Les professionnels de santé doivent également **remettre aux patients la Carte Patient** qui comporte également des messages importants sur les risques de SRC et d'effets neurologiques.

3. Points importants à prendre en compte avant d'administrer Abecma®

- Pour **réduire les risques d'effets indésirables** associés au traitement par Abecma®, les établissements de santé doivent **se conformer aux mesures de réduction des risques** telles que décrites dans cette brochure destinée aux professionnels de santé, avant de commander Abecma®.
- Abecma® doit être administré dans un **établissement de santé qualifié**.
- Les établissements de santé doivent **s'assurer qu'1 dose de tocilizumab** (à utiliser en cas de SRC) **soit disponible avant la perfusion d'Abecma®** pour une utilisation immédiate sur site. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait 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.

4. Préparation de l'administration d'Abecma®

- Abecma® doit être transporté dans l'établissement de santé dans des **contenants fermés, résistants et étanches**.
- Ce médicament contient des **cellules sanguines humaines**. Les professionnels de santé qui manipulent Abecma® doivent prendre les **précautions appropriées** (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Avant la perfusion d'Abecma®, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassette(s), la ou les poche(s) de perfusion et le certificat de libération pour perfusion (RfIC) d'Abecma®. La poche de perfusion d'Abecma® ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu. **S'il existe des incohérences entre les étiquettes et les identifiants du patient, le laboratoire pharmaceutique doit être informé immédiatement en contactant le service Scheduling & Cell Logistics** par email à l'adresse Scheduling@CellTherapy360.com ou par téléphone **au 08 05 11 86 85**.
- **Si plus d'1 poche de perfusion ont été reçues pour le traitement**, elles doivent être décongelées 1 par 1. La décongélation et la perfusion d'Abecma® doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être adaptée de manière à ce qu'Abecma® soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.

4.1 Instructions pour la décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma® de la cassette et l'inspecter afin de **s'assurer de l'intégrité du contenant** (absence de déchirures ou d'entailles) avant la décongélation. Si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être administrée et elle doit être éliminée conformément aux procédures locales de traitement des déchets d'origine humaine. **Le laboratoire pharmaceutique doit également être informé immédiatement en contactant le service Scheduling & Cell Logistics** par email à l'adresse Scheduling@CellTherapy360.com ou par téléphone au **08 05 11 86 85**.
- Placer la poche de perfusion **à l'intérieur d'une deuxième poche stérile**.
- **Décongeler Abecma®** à environ **37 °C dans un dispositif de décongélation agréé ou au bain-marie** jusqu'à ce que la poche de perfusion ne contienne plus de glace visible. **Mélanger délicatement** le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire visibles. **Les petits amas de matériel cellulaire** sont attendus avec Abecma®. **Ne pas laver, centrifuger et/ou remettre Abecma® en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion**.
- Chaque poche doit être **perfusée dans un délai d'1 heure** après le début de la décongélation. **Après décongélation**, le volume du produit destiné à être perfusé doit être conservé à **température ambiante (entre 20°C et 25°C)**.
- **NE PAS recongeler** le produit après décongélation.



Pour les instructions complètes sur la façon d'administrer Abecma® après décongélation, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

5. Suivi des patients après l'administration d'Abecma®

- Les patients doivent être **surveillés pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion** dans l'établissement de santé qualifié afin de **déceler tout signe et symptôme de SRC, d'événements neurologiques potentiels** et d'autres toxicités.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient sera surveillé à la discrétion du médecin.
- Il doit être **demandé aux patients de rester à proximité** (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant **au moins 4 semaines après la perfusion**.
- Les patients **doivent être surveillés tout au long de la vie** pour détecter les tumeurs malignes secondaires
- La Société Européenne de Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (EBMT) tient un **registre de suivi des patients ayant reçu Abecma®**. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients de l'importance de leur contribution à ce type de registre et doivent leur proposer l'inclusion dans le registre mené par l'EBMT après le traitement par Abecma®, pour un **suivi de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 15 ans après la perfusion**.

6. Risques associés à Abecma®

Des cas de **SRC**, comprenant des réactions fatales ou mettant en jeu le pronostic vital, sont survenus après l'administration d'Abecma®. La quasi-totalité des patients ont présenté un SRC à des degrés différents. Au premier signe de SRC, des soins de support, un traitement par tocilizumab ou par tocilizumab et corticoïdes doivent être instaurés. La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes. **En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital**, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.

Des **toxicités neurologiques**, telles qu'une aphasie, une encéphalopathie, et un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) pouvant être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma®. Les toxicités neurologiques peuvent survenir simultanément avec le SRC, après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC. Surveiller les événements neurologiques après le traitement par Abecma®. Instaurer des soins de support et/ou des corticoïdes si besoin. Des soins de support en unité de soins intensifs doivent être mis en place **pour les toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital**.

Les patients traités par Abecma® peuvent développer des **tumeurs malignes secondaires**. Des tumeurs malignes à lymphocytes T ont été signalées à la suite du traitement d'hémopathies malignes par thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA, y compris Abecma®. Des tumeurs malignes à lymphocytes T, notamment des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA. Des décès ont été enregistrés. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des cellules T, contacter

le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons tumoraux en vue d'analyses.

En raison des risques associés au traitement par Abecma®, **la perfusion doit être retardée jusqu'à un maximum de 7 jours si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :**

- Evènements indésirables graves (EIG) non résolus (en particulier des évènements pulmonaires, cardiaques ou une hypotension artérielle), y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives ou troubles inflammatoires (comprenant pneumopathie, myocardite, hépatite).
- Maladie active du greffon contre l'hôte.

7. Syndrome de relargage des cytokines

7.1 Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines

- Des cas de SRC, incluant des réactions fatales ou engageant le pronostic vital, sont survenus chez des patients après un traitement par Abecma®.
- Les informations de cette section sont basées sur les données des études KarMMa, CRB-401 et KarMMa-3, dans lesquelles 409 patients présentant un myélome multiple en rechute/réfractaire ont reçu Abecma®, avec des doses cibles de 150 à 540 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs.
 - Globalement, pour toutes les doses cibles, un SRC s'est produit chez 84,6% des patients recevant Abecma®.
 - Un SRC de grade 3 ou plus (en fonction des critères de *Lee et al.*, 2014) est survenu chez 5,1% des patients ; un SRC fatal a été rapporté chez 0,7% des patients.
 - Le délai médian d'apparition était de 1 jour.
 - La durée médiane du SRC était de 4 jours.
 - 59,7% des patients ont reçu du tocilizumab ; 37,2% ont reçu une dose unique tandis que 22,5% ont reçu plus d'une dose de tocilizumab.
 - Dans l'ensemble, 22,7% des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Sur les 92 patients de KarMMa et CRB-401 qui ont reçu le traitement à la dose cible de 450 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, 54,3% des patients ont reçu du tocilizumab et 22,8% ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Parmi les 225 patients de KarMMa-3 qui ont reçu une injection d'Abecma®, 71,6% des patients ont reçu du tocilizumab et 28,4% ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement des CRS.

7.2 Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines

- Le SRC est une toxicité non spécifique à l'antigène qui se produit suite à une activation immunitaire de haut niveau découlant du mécanisme d'action d'Abecma® (*Lee, 2014*).
- Les symptômes cliniques et la sévérité du SRC sont très variables, allant de symptômes pseudo-grippaux légers à une défaillance multiviscérale. La fièvre est caractéristique du SRC.
- La gestion du SRC peut être compliquée par des affections concomitantes.
- Pour les SRC sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, une surveillance en unité de soins intensifs et des soins de support doivent être envisagés.
- Les manifestations les plus fréquentes du SRC sont basées sur les données de 409 patients recevant Abecma® dans les études KarMMa, CRB-401 et KarMM-3 pour la prise en charge d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins 2 traitements antérieurs, dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 (tableau 1).

Tableau 1 : Manifestations fréquentes du syndrome de relargage des cytokines (≥10%) observées dans les études KarMMa-3, KarMMa et CRB-401

Fièvre	82,6%	Hypoxie	15,9%
Hypotension	29,1%	Céphalées	11,2%
Tachycardie	24,7%	Protéine C réactive augmentée	10,5%
Frissons	18,8%		

7.3 Gestion du syndrome de relargage des cytokines

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de SRC pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRC se manifestent à n'importe quel moment.
- **Identifier** le SRC sur la base des manifestations cliniques. Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.
- **Dès les premiers signes d'un SRC**, initier un traitement avec des soins de support, du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticoïdes, conformément aux recommandations de prise en charge décrites dans le **Tableau 2**. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait 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 peuvent être utilisées.
- Abecma® peut poursuivre son expansion et persister après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes.
- La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes.
- **En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital**, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.
- Si une **toxicité neurologique concomitante** est suspectée pendant un SRC, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le **Tableau 3** et l'intervention la plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les **Tableaux 2 et 3** doit être utilisée.

i Il est recommandé d'**augmenter précocement la dose** (dose supérieure de corticoïdes, d'autres agents anticytokines, de thérapies anti-lymphocytes T) **chez les patients présentant un SRC réfractaire dans les 72 heures suivant la perfusion d'Abecma®** caractérisé par une fièvre persistante, une toxicité organique terminale (par ex. hypoxie, hypotension) et/ou une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) dont le grade ne s'améliore pas dans les 12 heures suivant les interventions de première intention.

Tableau 2 : Détermination du grade des SRC associés à Abecma® et recommandations de prise en charge

Grade du SRC (Lee et al, 2014)	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 1		
Symptômes nécessitant un traitement symptomatique uniquement (par exemple fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgie, malaise).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	–
Grade 2		
Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoins en oxygène inférieurs à 40 % de FiO ₂ ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à 1 vasopresseur à faible dose ou toxicité organique de Grade 2.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).	Envisager l'administration de dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 à 24 heures.
Grade 3		
Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Fièvre, besoin en oxygène supérieur ou égal à 40 % FiO ₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de multiples vasopresseurs, ou toxicité d'organe de Grade 3, ou élévation des transaminases de Grade 4.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer de la dexaméthasone (par exemple 10 mg IV toutes les 12 heures).
Pour les grades 2 et 3		
En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de persistance de la progression rapide, passer à la méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg, suivis de 2 mg/kg répartis 4 fois par jour. Si des stéroïdes sont initiés, les continuer pendant au moins 3 doses et réduire progressivement sur un maximum de 7 jours. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.		
Grade 4		
Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou défaillance organique de Grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.
Pour le grade 4		
Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager l'administration de méthylprednisolone (1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) ou un traitement anti-lymphocytes T tel que le cyclophosphamide à 1,5 g/m ² ou d'autres.		

Abbréviations : CVVHD : Continuous Veno-Venous Hemodialysis ; FiO₂ : Fraction inspirée d'Oxygène ; IV : Intraveineux ; SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines.

8. Toxicités neurologiques incluant l'ICANS

8.1 Présentation clinique des toxicités neurologiques, incluant l'ICANS

- Des toxicités neurologiques, telles qu'une aphasie, une encéphalopathie, et un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) pouvant être sévères ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma®. Des cas de parkinsonisme de grade 3 ont également été rapportés, avec une apparition tardive. Les toxicités neurologiques peuvent survenir simultanément avec un SRC, après résolution du SRC, ou en l'absence de SRC.
- Dans les études groupées (KarMMa, CRB-401 et KarMMa-3), sur les 409 patients :
 - Indépendamment de l'attribution des toxicités neurologiques par l'investigateur, les toxicités neurologiques ou psychiatriques les plus fréquemment rapportées ($\geq 5\%$) incluaient les céphalées (22,5%), les vertiges (12,5%), l'état confusionnel (11,0 %), l'insomnie (10,3%), l'anxiété (5,9%), les tremblements (5,6%) et la somnolence (5,6%).
 - D'autres effets indésirables neurologiques survenus à une fréquence inférieure et considérés comme cliniquement importants incluaient l'encéphalopathie (3,4%) et l'aphasie (2,9%)
- Une neurotoxicité identifiée par les investigateurs, qui était la principale méthode d'évaluation de la neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs dans les études KarMMa et KarMMa-3, est survenue chez 16,1% des 353 patients recevant Abecma®, elle était de grade 3 ou 4 chez 3,1 % des patients (aucun événement de grade 5) :
 - Le délai médian d'apparition du premier événement était de 3 jours.
 - La durée médiane était de 3 jours.
 - D'une manière générale, 7,1% des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs.
 - Dans l'étude KarMMa, à la dose cible, 7,8% des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs, tandis qu'à la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs, 14,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes.

- Dans l'étude KarMMa-3, parmi les patients qui ont reçu une perfusion d'Abecma® à la dose cible, 6,7 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement de neurotoxicités associées aux lymphocytes T CAR-positifs
- Parmi les 353 patients des études KarMMa et KarMMa-3, les manifestations les plus fréquentes ($\geq 2\%$) de neurotoxicité identifiées par l'investigateur comprenaient un état confusionnel (8,5%), une encéphalopathie (3,4%), une somnolence (2,8%), une aphasie (2,5%), des tremblements (2,3%), des troubles de l'attention (2,0%) et une dysgraphie (2,0%).

8.2 Gestion des toxicités neurologiques, incluant l'ICANS

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité neurologique pendant les 10 premiers jours après la perfusion d'Abecma®, dans l'établissement de santé qualifié, comme évoqué précédemment. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma®, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes et des symptômes de toxicité neurologique se manifestent à tout moment.
- **Prodiguer des soins de support** en unité de soins intensifs **pour les toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.**
- **En cas de suspicion d'une toxicité neurologique**, elle doit être prise en charge selon les recommandations du **Tableau 3.**
- **Si un SRC concomitant est suspecté** pendant une toxicité neurologique, il doit être pris en charge conformément aux recommandations décrites dans le **Tableau 2** et l'intervention la plus agressive utilisée pour les CRS et les toxicités neurologiques incluant l'ICANS spécifiées dans les **Tables 2 et 3.**

Tableau 3 : Détermination du grade des toxicités neurologiques, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge

Grade des toxicités neurologiques et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et traitements anticonvulsivants
<p>Grade 1* Léger ou asymptomatique</p> <p>Score ICE compris entre 7 et 9^b</p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c : se réveille spontanément.</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller le patient.</p> <p>Si moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.</p>
<p>Grade 2* Modéré.</p> <p>Score ICE compris entre 3 et 6^b</p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c : se réveille au son de la voix.</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention de convulsions.</p> <p>Commencer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux stéroïdes supérieure à 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 2.</p> <p>En cas d'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.</p>
<p>Grade 3* Sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ; une invalidité</p> <p>Score ICE compris entre 0 et 2^b <i>si le score ICE est de 0, mais que le patient est éveillé (par ex., éveillé avec une aphasie globale) et est capable de se soumettre à une évaluation.</i></p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c : se réveille uniquement au stimulus tactile,</p> <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> toute forme clinique de crises, focales ou généralisées, qui se résolvent rapidement, ou crises non convulsives visibles à l'EEG qui se résolvent avec une intervention, <p>Ou élévation de la PIC^c : œdème focal/local visible sur les examens de neuro imagerie.</p>	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Commencer la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartie sur 4 fois par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours).</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>

Tableau 3 (suite) : Détermination du grade des toxicités neurologiques, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge

<p>Grade 4* Mise en jeu du pronostic vital.</p> <p>Score ICE^b de 0</p> <p>ou</p> <p>Diminution du niveau de conscience^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou stupeur ou coma, <p>Ou convulsions^c soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital, ou crises électriques ou cliniques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises, <p>Ou troubles moteurs^c :</p> <ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>Ou élévation de la PIC/œdème cérébral^c accompagné(e) de signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> œdème cérébral diffus visible sur les examens de neuro-imagerie, ou postures de décérébration ou de décortication, ou paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de Cushing. 	<p>Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions.</p> <p>Commencer la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique). Envisager le cyclophosphamide à 1,5 g/m².</p> <p>Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répété toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m².</p>
---	---

Abréviations : EEG = électroencéphalogramme ; ICE = encéphalopathie liée aux cellules effectrices de l'immunité (*Immune Effector Cell Associated Encephalopathy*) ; PIC = pression intracrânienne

* Détermination du grade selon les critères NCI CTCAE (critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute) et ICANS/ASTCT (critères d'évaluation du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy). Critères 2019 pour la classification des toxicités neurologiques (Lee et al., 2019).

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère non attribuable à une autre cause.

^b Si le patient est éveillé et est capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE, évaluer : l'orientation (sait indiquer l'année, le mois, la ville et l'établissement hospitalier = 4 points), la capacité à nommer (lui demander de nommer 3 objets, p. ex., lui montrer une horloge, un crayon et un bouton = 3 points), la capacité à suivre des instructions (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point), l'écriture (capacité à écrire une phrase basique = 1 point) et l'attention (compter à l'envers de 10 en 10, en partant de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Attribuable à aucune autre cause.

9. Test du transgène des tumeurs malignes secondaires

- Les patients traités avec Abecma® peuvent développer des tumeurs secondaires. Ces patients doivent être surveillés tout au long de leur vie pour des tumeurs secondaires.
- En cas de **survenue d'une tumeur maligne** identifiée comme issue des lymphocytes T, ou si un lien de causalité avec Abecma® est suspecté, Bristol Myers Squibb accompagnera les professionnels de santé à leur demande dans la coordination du transfert d'échantillons de tissus tumoraux des patients pour le test du transgène Abecma®. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients à propos de l'importance de consentir à l'envoi de leurs échantillons à BMS pour le test du transgène.
- Un échantillon de tissu tumoral avec une atteinte active confirmée de la maladie sera demandé pour tester la présence du transgène Abecma®. L'échantillon le plus approprié pour l'analyse est l'échantillon diagnostic tumoral original précédemment prélevé et utilisé pour le diagnostic de la malignité secondaire. Si l'échantillon diagnostic tumoral original n'est pas disponible, un échantillon de tumeur prélevé après le diagnostic et confirmé comme étant lié à la malignité secondaire est acceptable. Dans le cas d'une tumeur maligne secondaire avec atteinte de la moelle osseuse, l'échantillon le plus approprié pour l'analyse sera l'échantillon par aspiration de moelle osseuse plutôt que la biopsie pour les tests, le cas échéant. En plus des échantillons de tumeurs, le sang périphérique prélevé lors du diagnostic de malignité secondaire peut également être demandé pour des tests.
Si les niveaux du transgène Abecma® sont détectés à des niveaux admissibles dans l'échantillon tumoral, une analyse du site d'insertion sera effectuée pour évaluer la clonalité de la population cellulaire transduite en identifiant la fréquence et l'emplacement des sites d'insertion afin de déterminer si une mutagenèse insertionnelle est suspectée dans le développement de la tumeur maligne. Si une

mutagenèse insertionnelle est suspectée, d'autres tests peuvent être effectués pour déterminer l'implication de la thérapie cellulaire génétiquement modifiée avec la malignité secondaire.

- Des détails sur les types et les quantités d'échantillons de tumeur et de sang acceptables pour les tests, ainsi que des informations sur les tests qui seront effectués, peuvent être trouvés sur le site clinicaltrials.gov dans le protocole d'étude « Transgene Assay Testing Service of Tumor Samples » sous la référence NCT06357754.
- Les résultats des tests peuvent être fournis au professionnel de santé déclarant sur demande.
- Si une **tumeur maligne secondaire** survient après le traitement par Abecma®, les **professionnels de santé sont priés de la signaler directement à Bristol Myers Squibb** :

Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**



Par e-mail : **infomed@bms.com**

Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**

10. Conseils aux patients

- Conseiller au patient de **lire la notice d'information patient**.
- Discuter avec le patient des risques de SRC, des toxicités neurologiques incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) et des tumeurs malignes secondaires d'origine cellulaire T, et leur conseiller de **consulter immédiatement un médecin** dans les cas suivants :
 - Fièvre, frissons, difficultés respiratoires, vertiges ou étourdissements, nausées, maux de tête, battements cardiaques rapides, pression artérielle basse ou fatigue, qui peuvent être des symptômes de SRC, une condition grave et potentiellement mortelle.
 - Confusion, difficultés à mémoriser, difficultés à parler ou ralentissement de la parole, difficulté à comprendre lorsqu'une personne parle, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution de l'état de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, crises d'épilepsie (convulsions), qui peuvent être des symptômes d'une condition appelé ICANS.
 - Tremblements, faiblesse avec perte de motricité d'un côté du corps, mouvements lents ou raideurs, qui peuvent être des symptômes de parkinsonisme.
 - Nouveau gonflement des glandes (ganglions lymphatiques) ou changement dermatologique tels que de nouvelles éruptions cutanées ou bosse, qui peuvent être le signe d'un nouveau type de cancer.
- **Avant la perfusion**, et au plus tard quand le patient quitte l'hôpital, lui **remettre la Carte Patient** et **l'informer sur** :
 - Les symptômes à surveiller qui sont également indiqués sur la Carte Patient.
 - La nécessité de toujours porter sur lui la Carte Patient.
 - Le numéro de lot et les contacts qui seront complétés par le médecin prescripteur d'Abecma® sur la Carte Patient.
- **Inform**er les patients de la nécessité de :
 - Rester à proximité de l'établissement de santé qualifié (à moins de 2 heures de transport) pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
 - Eviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion d'Abecma® ou jusqu'à résolution des effets indésirables neurologiques.

11. Déclaration des effets indésirables

- La déclaration des effets indésirables après l'administration d'Abecma® est importante et permet une **surveillance continue du rapport bénéfice/risque** du médicament.
- Les professionnels de santé sont priés de signaler les effets indésirables qui se sont produits pendant l'utilisation d'Abecma® de manière adéquate et appropriée.
- **Tout effet indésirable doit être déclaré** auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

12. Coordonnées du laboratoire pharmaceutique

 Pour toute information sur la brochure destinée aux professionnels de santé, le RCP, les informations patients ou pour toute autre question, contactez Bristol Myers Squibb :

- Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**
- Par e-mail : **infomed@bms.com**
- Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**

13. Références

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015 ; 126(8):1048. and 2016;128(11):1533.

2012-FR-2400047 - NP - Octobre 2024 - ©2024 Bristol Myers Squibb. Tous droits réservés.
Pour plus d'informations sur la manière dont Bristol Myers Squibb traite les données personnelles des professionnels de santé,
vous pouvez accéder à notre notice relative au traitement des données des professionnels de santé au lien suivant :
<https://www.bms.com/fr/privacy-policy.html>

