

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament CARVYKTI® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament CARVYKTI®. (RMA version 11/2024)

CARVYKTI® $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion (ciltacabtagene autoleucel)

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

Thérapie cellulaire CAR-T avec CARVYKTI : Informations destinées aux professionnels de la santé du centre CAR-T



CARVYKTI® n'est pas recommandé aux femmes enceintes, ou aux femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par CARVYKTI® doit être discutée avec le médecin en charge du suivi.

Indication thérapeutique	4
Le parcours de thérapie cellulaire CAR-T	4–5
Évaluation clinique avant la perfusion et prévention des effets indésirables	4
Administration des cellules CAR-T	5
Effets indésirables : SRC	6–8
Effets indésirables : toxicités neurologiques	9–13
Mise à disposition d’informations aux patients	14
Autres points d'intérêt	15
Déclaration des effets indésirables	16
Glossaire	17
Notes	18

Indication thérapeutique

CARVYKTI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Le parcours de thérapie cellulaire CAR-T

Évaluation clinique avant la perfusion et prévention des effets indésirables

- 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
- 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 ou des troubles inflammatoires;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 perfusion de CARVYKTI doit être retardée si le patient présente une des caractéristiques suivantes : des effets indésirables graves non résolus des chimiothérapies lymphodéplétives précédentes ou des traitements d'attente (notamment toxicité cardiaque et toxicité pulmonaire), une progression rapide de la maladie et une infection active cliniquement significative.
- 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

- Avant la perfusion, le centre de traitement qualifié 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.
- Les médicaments suivants doivent être administrés en prémedication à tous les patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de CARVYKTI :
 - un antipyrétique (650 à 1000 mg de paracétamol oral ou IV);¹
 - un antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine oral ou IV 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 IV (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 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

Effets indésirables : SRC

- 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 toxicités¹
- 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.¹

Effets indésirables : SRC

Symptômes ^{1,*}	• Inclus mais non limité à : 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.
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 83 % (n =330) des patients ; 79 % (n = 314) des patients ont eu des événements de SRC qui étaient de grade 1 ou de grade 2, 4 % (n = 15) 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 = 323) des patients se sont rétablis du SRC.
Délai d'apparition ^{1,*}	• Le délai d'apparition du SRC peut varier entre les thérapies cellulaires CART-T. Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI (Jour 1) et l'apparition de SRC était de 7 jours (intervalle : 1 à 23 jours).¹ Le SRC est survenu au-delà du 3ème jour suivant la perfusion de CARVYKTI pour approximativement 83 % des patients¹.
Durée ^{1,*}	• La durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 18 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-neuf pour cent des patients.
Surveillance	• 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.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

* Données provenant des études cliniques.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf
2. Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

Effets indésirables : SRC

Grade	• Veuillez-vous référer a la procédure opérationnelle standard 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) et est fourni en annexe.³
Prise en charge	• Avant la perfusion, le centre de traitement qualifié doit dispose 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.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 • En cas de suspicion d’une toxicité neurologique concomitante au SRC, administrer : • des corticoïdes en fonction de l’intervention la plus agressive basée sur les grades de SRC et de toxicité neurologique dans les Tableaux 1 et 2, • du tocilizumab en fonction du grade de SRC dans le Tableau 1, • un antiépileptique en fonction de la toxicité neurologique dans le Tableau 2.¹

Tableau 1 : Grade et recommandations de prise en charge du SRC¹

Grade ^a de SRC	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^f
Grade 1 Température ≥38°C°	• Envisager l’administration du tocilizumab à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (sans dépasser 800 mg).	• Sans objet
Grade 2 • Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. • Température ≥ 38 °C° avec :	• Administrer du tocilizumab à 8 mg/ kg en IV en 1 heure (sans dépasser 800 mg). • Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire, si non réponse aux solutés de remplissage IV (jusqu’à 1 litre) ou à l’augmentation de la supplémentation en oxygène	• Envisager la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie IV deux fois par jour ou la dexaméthasone (par ex., 10 mg IV toutes les 6 heures).
• Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs, et/ou, • Hypoxie nécessitant de l’oxygène par canule nasale^e ou insufflateur, ou,	• En l’absence d’amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l’administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (20 mg en IV toutes les 6 à 12 heures). • Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anticytokines alternatifs^d • Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total.	
• Toxicité d’organe de grade 2.		

Remarques:
a) Selon le système de gradation ASTCT 2019 (Lee et al., 2019), modifié pour inclure la toxicité d'organe ; b) Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. Envisager des mesures alternatives ; c) 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 anti-cytokines (par ex., le tocilizumab ou les stéroïdes). L'absence de fièvre n'a pas d'impact sur la décision de prise en charge du SRC. Dans ce cas, la prise en charge du SRC est décidée en fonction de l'hypotension et/ou de l'hypoxie et par le symptôme le plus sévère non attribuable à une autre cause ; d) 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 ; e) La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min ; f) Continuer à utiliser des corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur ; diminuer progressivement les corticoïdes est supérieure à 3 jours.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf
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):625-638.

Grade ^a de SRC	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^f
Grade 3 - Les symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention. - Température ≥ 38 °C° avec : - Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou, - Hypoxie nécessitant de l'oxygène par canule nasale à haut débit^e, masque facial, masque sans recycleur ou masque Venturi, ou, - Toxicité d'organe de grade 3 ou élévation des transaminases de grade 4.	- Identique au Grade 2 - En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (20 mg en IV toutes les 6 à 12 heures). - En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou de progression rapide continue, passer à la méthylprednisolone 2 mg/kg en IV toutes les 12 heures. - Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anticytokines alternatifs^d - Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total.	Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par IV deux fois par jour ou de la dexaméthasone (par ex., 10 mg en IV toutes les 6 heures).
Grade 4 - Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD). - Température ≥ 38 °C° avec : - Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), et/ou, - Hypoxie nécessitant de l'oxygène par pression positive (par ex., CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique), ou, - Toxicité d'organe de grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	- Identique au Grade 2 - Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anti cytokines alternatifs^d. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total. - En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager la méthylprednisolone (1-2 g en IV, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement la dose comme cliniquement indiqué) ou d'autres immunosuppresseurs (par ex., d'autres thérapies anti-lymphocytes T).	Administrer de la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.
- 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.		

Remarques:
a) Selon le système de gradation ASTCT 2019 (Lee et al., 2019), modifié pour inclure la toxicité d'organe ; b) Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. Envisager des mesures alternatives ; c) 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 anti-cytokines (par ex., le tocilizumab ou les stéroïdes). L'absence de fièvre n'a pas d'impact sur la décision de prise en charge du SRC. Dans ce cas, la prise en charge du SRC est décidée en fonction de l'hypotension et/ou de l'hypoxie et par le symptôme le plus sévère non attribuable à une autre cause ; d) 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 ; e) La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min ; f) Continuer à utiliser des corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou inférieur ; diminuer progressivement les corticoïdes est supérieure à 3 jours.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

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 ICANS, des troubles moteurs neurologiques (TMN) 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 = 89) ; 5 % (n = 21) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 et 1 % (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). En outre, onze patients ont eu une issue fatale avec une toxicité neurologique en cours au moment du décès ; huit décès étaient dus à une infection, dont deux décès chez des patients présentant des signes et symptômes de parkinsonisme en cours, comme présenté ci-dessus, et un décès dans chacun des cas dû à une insuffisance respiratoire, un arrêt cardio-respiratoire et une hémorragie intraparenchymateuse.¹
- Les caractéristiques neurologiques de base (par exemple en termes de comportement, de cognition, d'EEG, de CT/MRI) des patients doivent être connues avant la perfusion de cellules CAR-T afin de 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
- 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

Symptômes ICANS ^{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,*}	Dans les études groupées (N = 396), un ICANS est apparu chez 11 % des patients (n = 45), dont 2 % (n = 7) ont présenté un ICANS de grade 3 ou 4 et <1% (n = 1) un ICANS de grade 5.
Délai d'approbation ^{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 15 jours).

* Données provenant des études groupées (N = 396): 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), l'étude de phase 2 MMY2003 (N = 94) et l'étude de phase 3 MMY3002 (N = 196). Remarques : Le grade de l'ICANS et sa prise en charge sont déterminés par l'événement le plus sévère (score ICE, état de conscience, crise convulsive, troubles moteurs, augmentation de la PIC/oedème cérébral), non attribuable à une autre cause.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

Durée ^{1,*}	La durée médiane de l'ICANS était de 3 jours (intervalle : 1 à 29 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 - Aux premiers signes de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Éliminez les autres causes de symptômes neurologiques.¹
Classification	- 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.² Le consensus d'évaluation de la sévérité de l'ICANS chez les adultes de l'ASTCT incorpore le score ICE.
Prise en charge ¹	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

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

Grade de l'ICANS ^a	Corticoïdes
Grade 1 - Score ICE 7-9^b - Ou niveau de conscience diminué : se réveille spontanément.	- Envisager la dexaméthasone^c 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures pendant 2 à 3 jours. - Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.
Grade 2 - Score ICE 3-6^b - Ou niveau de conscience diminué : se réveille à la voix	- Administrer de la dexaméthasone^c 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 2 à 3 jours ou plus longtemps en cas de persistance des symptômes. - Envisager une diminution progressive des corticoïdes si l'exposition totale aux corticoïdes dépasse 3 jours. - Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.

a) Critères ASTCT 2019 pour la gradation de la toxicité neurologique (Lee et al., 2019) ; b) Si le patient peut être réveillé et est capable de réaliser l'examen ICE, évaluer : 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. Si le patient ne répond à aucun stimulus et est incapable d'effectuer une évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 points ; c) Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent. * Données provenant des études groupées (N = 396): 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), l'étude de phase 2 MMY2003 (N = 94) et l'étude de phase 3 MMY3002 (N = 196). Remarques : Le grade de l'ICANS et sa prise en charge sont déterminés par l'événement le plus sévère (score ICE, état de conscience, crise convulsive, troubles moteurs, augmentation de la PIC/oedème cérébral), non attribuable à une autre cause.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf
2. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

Grade de l'ICANS ^a	Corticoïdes
Grade 3 - Score ICE 0-2^b (si le score ICE est de 0 mais que le patient est éveillable [par ex., éveillé avec une aphasia globale] et capable de réaliser l'examen) - Ou niveau de conscience diminué : ne se réveille qu'au stimulus tactile, - Ou crises convulsives, soit : - toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou - crises non convulsives à l'EEG qui disparaissent en cas d'intervention, - Ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : oedème focal/local sur la neuroimagerie^d.	- Administrer de la dexaméthasone^c 10 mg-20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. - En l'absence d'amélioration après 48 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose de dexaméthasone^c à au moins 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ; diminuer progressivement dans les 7 jours, - OU administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 g/ jour, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; puis diminuer progressivement comme cliniquement indiqué). - Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.

Grade 4 - Score ICE 0^b (le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de réaliser l'examen ICE). - Ou niveau de conscience diminué, soit : - le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour s'éveiller, - ou stupeur ou coma, - Ou crises convulsives, soit : - crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital du patient, ou - crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les deux, - Ou troubles moteurs^e : - faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, - Ou augmentation de la PIC/oedème cérébral, avec signes/symptômes tels que : - oedème cérébral diffus à la neuroimagerie, ou - postures de décérébration ou de décortication, ou - paralysie du nerf crânien VI, ou - oedème papillaire, ou - triade de Cushing.	- Administrer la dexaméthasone^c à 10 mg-20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. - En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1-2 g/ jour, répétée toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement comme cliniquement indiqué). - Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives. - En cas d'augmentation de la PIC/de suspicion d'un oedème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1-2 g/ jour, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement comme cliniquement indiqué) et envisager une consultation neurologique et/ou neurochirurgicale.
--	--

Remarques
Le grade de l'ICANS et sa prise en charge sont déterminés par l'événement le plus sévère (score ICE, état de conscience, crise convulsive, troubles moteurs, augmentation de la PIC/oedème cérébral), non attribuable à une autre cause. a) Critères ASTCT 2019 pour la gradation de la toxicité neurologique (Lee et al., 2019) ; b) Si le patient peut être réveillé et est capable de réaliser l'examen ICE, évaluer : 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. Si le patient ne répond à aucun stimulus et est incapable d'effectuer une évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 points ; c) Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent. d) Une hémorragie intracrânienne avec ou sans oedème associé n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est exclue de la classification ICANS. Elle peut être classée selon le CTCAE v5.0 e) Les tremblements ou myoclonie associés aux thérapies par cellules effectrices immunitaires peuvent être classés selon le CTCAE v5.0, mais ils n'influencent pas la classification ICANS.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

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

Symptômes ^{1,*}	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 ¹	Sur les 89 patients dans les études groupées (N = 396) ayant présenté une neurotoxicité, neuf 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 1 (n = 1), grade 2 (n = 2), grade 3 (n = 6).
Délai d'apparition ^{1,*}	La médiane d'apparition du parkinsonisme était de 38,0 jours (intervalle : 14 à 914 jours) après la perfusion de CARVYKTI.
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. - Un patient s'est rétabli (grade 3). - Chez les 5 derniers patients, les symptômes de parkinsonisme étaient en cours jusqu'à 996 jours après l'administration de CARVYKTI.
Facteurs de risque ^{1,*}	Les 9 patients avaient tous des antécédents de SRC (n = 1 grade 1 ; n = 6 grade 2 ; n = 1 grade 3 ; n = 1 grade 4), tandis que 6 des 9 patients avaient des antécédents d'ICANS (n = 5 grade 1 ; n = 1 grade 3).
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	Dans les études groupées (N = 396), 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 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.
Traitement ¹	Un traitement par immunoglobuline IV (IVIG) et le recours à une plasmaphérèse doivent être envisagés en fonction de la sévérité de la toxicité.

* Données provenant des études groupées (N = 396): 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), l'étude de phase 2 MMY2003 (N = 94) et l'étude de phase 3 MMY3002 (N = 196).

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

Neuropathie périphérique

Incidence ^{1,*}	Dans les études <i>groupées</i> (N = 396), 27 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 57 jours (intervalle : 1 à 914 jours).
Durée ^{1,*}	La durée médiane des neuropathies périphériques était de 140 jours (intervalle : 1 à 766 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,*}	- Dans les études <i>groupées</i> (N = 396), 27 patients ont présenté une paralysie des nerfs crâniens. - Des cas de paralysie du 7^e, 3^e, 5^e et 6^e 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 dans les essais portant sur CARVYKTI.
Délai d'apparition ^{1,*}	Le délai médian d'apparition était de 22 jours (intervalle : 17 à 101 jours) après la perfusion de CARVYKTI.
Durée ^{1,*}	Le délai médian avant la résolution était de 56 jours (intervalle : 1 à 209 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 que les patients ambulatoires présentant des toxicités neurologiques soient transférés dans leur centre de traitement CAR-T. Il est important que les canaux de communication soient ouverts entre l'hôpital local du patient et le centre de traitement CAR-T, car une admission tardive (lorsque les toxicités neurologiques du patient sont de grade 3 ou plus) pourrait être associée à des résultats pronostiques plus défavorables.

* Données provenant des études groupées (N = 396): 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), l'étude de phase 2 MMY2003 (N = 94) et l'étude de phase 3 MMY3002 (N = 196).

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁹ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

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) ou les signes et symptômes d'un parkinsonisme.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.
- Si vous souhaitez demander du matériel pour les patients, veuillez nous contacter par votre personne de contact chez Janssen ou contactez l'équipe en charge de l'information médicale via le numéro 0800 933 77 ou par mail via info_belux@its.jnj.com.

Autres points d'intérêt

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.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit, https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_fr.pdf

Déclaration 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.
- 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.

Déclaration des effets indésirables

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de CARVYKTI à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de CARVYKTI peuvent également être notifiés à l'équipe en charge de l'information médicale de Janssen-Cilag NV, par téléphone au 0800/93 377 ou par e-mail à infobelux@its.jnj.com.

Pour le Luxembourg :

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses sont à notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Glossaire

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapies
BiPAP	Pression positive des voies aériennes à deux niveaux
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CPAP	Pression positive continue des voies respiratoires
EEG	Électroencéphalographie
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
ICANS	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires
ICE	Encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LHH	Lymphohistiocytose hémophagocytaire
PIC	Pression intracrânienne
PDS	Professionel de santé
PGR	Plan de gestion des risques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
TDM	Tomodensitométrie

Notes

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

