

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr**CARVYKTI™**

ciltacabtagène autoleucl

Suspension cellulaire dans un sac de perfusion, $0,5-1,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables porteurs du récepteur antigénique chimérique (CAR-positifs) par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 1×10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs, pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Autre antinéoplasique (code ATC : L01X)

CARVYKTI™, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, y compris un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur Carvykti, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
9 février 2023

Numéro de contrôle : 262122

© 2023 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bénéfices/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	3
TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes.....	18
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	25

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	26
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie	27
10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	29
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
14	ÉTUDES CLINIQUES	31
14.1	Études cliniques par indication.....	31
14.3	Immunogénicité	33
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CARVYKTI™ (ciltacabtagène autoleucl), une immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés et dirigés contre un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, y compris un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Parmi les 97 patients de l'étude MMY2001 qui ont reçu Carvykti, 28 % étaient âgés de 65 à 75 ans et 8 % de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Carvykti est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, y compris des réactions mortelles ou menaçant le pronostic vital, sont survenus chez des patients recevant Carvykti. Ne pas administrer Carvykti aux patients présentant une infection active significative sur le plan clinique. Traiter les cas de SLC sévères ou menaçant le pronostic vital en administrant du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticostéroïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas de **toxicité neurologique (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices [ICANS; *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*], parkinsonisme, syndrome de Guillain-Barré et autres toxicités neurologiques)**, y compris des réactions mortelles ou menaçant le pronostic vital, sont survenus chez des patients recevant Carvykti, dont certains avant l'apparition d'un SLC, en même temps qu'un SLC, après la résolution d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Surveiller

l'apparition de toxicités neurologiques après un traitement par Carvykti. Administrer des soins de soutien et/ou des corticostéroïdes au besoin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas de **lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)/syndrome d'activation macrophagique (SAM)**, notamment des réactions mortelles ou menaçant le pronostic vital, sont survenus chez des patients qui recevaient Carvykti en présence d'un SLC et/ou d'une toxicité neurologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Carvykti doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans des centres de traitement certifiés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour usage autologue seulement; ne pas administrer Carvykti si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.
- Pour administration par voie intraveineuse seulement; NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.
- Retarder la perfusion de Carvykti si le patient présente l'une des affections suivantes : infection active significative sur le plan clinique, toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 dues au traitement de conditionnement par le cyclophosphamide et la fludarabine, à l'exception des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation de grade 3. La perfusion de Carvykti doit être retardée jusqu'à la résolution de ces effets à un grade inférieur ou égal à 1.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Carvykti est administré en une seule dose par perfusion contenant une suspension de lymphocytes T viables positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*).

La dose est de 0,5-1,0 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel, avec une dose maximale de 1 × 10⁸ lymphocytes T viables CAR-positifs par perfusion unique.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

- Administrer Carvykti dans un établissement de soins de santé certifié.
- S'assurer d'avoir au moins 2 doses de tocilizumab et un équipement d'urgence à disposition avant l'administration de la perfusion et pendant la période de rétablissement.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur le sac de perfusion. Ne pas administrer Carvykti si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.

- NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.

Pour connaître les précautions particulières à prendre lors de la manipulation et de la mise au rebut du produit, voir [12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT](#).

Préparation du patient pour la perfusion de Carvykti

Confirmer la disponibilité de Carvykti avant de commencer la lymphodéplétion.

Chimiothérapie lymphodéplétive

Administer la chimiothérapie lymphodéplétive : cyclophosphamide à 300 mg/m² par voie intraveineuse quotidiennement et fludarabine à 30 mg/m² par voie intraveineuse quotidiennement pendant 3 jours. Administer la perfusion de Carvykti 5 à 7 jours après le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Si la résolution des toxicités causées par la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à un grade 1 ou inférieur prend plus de 14 jours, entraînant des retards dans l'administration de Carvykti, la chimiothérapie lymphodéplétive doit être réadministrée en respectant un délai d'au moins 21 jours après la première dose du premier protocole de chimiothérapie lymphodéplétive. Pour les ajustements de la dose, consulter les monographies de produit correspondantes.

La chimiothérapie lymphodéplétive doit être retardée si un patient présente des effets indésirables graves liés aux traitements de transition précédents (y compris une infection active significative sur le plan clinique, une toxicité cardiaque et une toxicité pulmonaire).

Évaluation clinique avant la perfusion de Carvykti

La perfusion de Carvykti doit être retardée si un patient présente l'une des affections suivantes :

- infection active significative sur le plan clinique;
- trouble inflammatoire actif significatif sur le plan clinique;
- toxicités non hématologiques de grade supérieur ou égal à 3 dues au traitement de conditionnement par le cyclophosphamide et la fludarabine, à l'exception des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation de grade 3. La perfusion de Carvykti doit être retardée jusqu'à la résolution de ces effets à un grade 1 ou moins;
- maladie active du greffon contre l'hôte.

Prémédication

Administer les médicaments suivants à tous les patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de Carvykti :

- antipyrétique (acétaminophène par voie orale ou intraveineuse à une dose de 650 à 1 000 mg).
- antihistaminique (diphénhydramine par voie orale ou intraveineuse à une dose de 25 à 50 mg ou l'équivalent).

Éviter l'administration prophylactique de corticostéroïdes à action systémique, car leur utilisation peut réduire l'effet de Carvykti.

Préparation de Carvykti pour la perfusion

Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser. Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion de Carvykti. Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et

ajuster l'heure de début de la décongélation afin que Carvykti soit disponible pour la perfusion lorsque le patient sera prêt.

1. Confirmer l'identité du patient : avant de préparer Carvykti, s'assurer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la cassette de Carvykti. Ne pas retirer le sac de Carvykti de la cassette si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.
2. Une fois l'identité du patient confirmée, retirer le sac de Carvykti de la cassette.
3. Inspecter le sac du produit pour y déceler tout dommage pouvant compromettre l'intégrité du contenant, tel que des déchirures ou des fissures, avant de le décongeler. Ne pas administrer le produit si le sac est endommagé et suivre les lignes directrices locales (ou contacter Janssen).
4. Mettre le sac de perfusion dans un sac de plastique scellable (de préférence stérile) avant la décongélation.
5. Décongeler Carvykti à $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ dans un bain-marie ou en suivant une méthode de décongélation à sec jusqu'à ce qu'il ne reste aucune glace visible dans le sac de perfusion. La décongélation complète ne doit pas dépasser 15 minutes.
6. Retirer le sac de perfusion du sac en plastique scellable et l'essuyer. Mélanger délicatement le contenu du sac pour disperser les agrégats de matériel cellulaire. Si des agrégats cellulaires visibles subsistent, continuer à mélanger délicatement le contenu du sac. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en mélangeant manuellement et délicatement le contenu du sac. Le produit ne doit pas être pré-filtré dans un autre récipient, ni lavé, ni centrifugé, ni remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.
7. Une fois le produit décongelé, la perfusion de Carvykti doit être administrée et terminée dans les 2 heures et 30 minutes qui suivent, à température ambiante (20 à 25 °C).
8. Ne pas recongeler ou réfrigérer le produit décongelé.
9. Une fois que tout le contenu du sac du produit a été perfusé, rincer la tubulure d'administration, y compris le filtre intégré, avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (solution saline physiologique) pour s'assurer que tout le produit a été administré.

Surveillance après la perfusion

Surveiller les patients quotidiennement pendant les 14 jours qui suivent la perfusion de Carvykti au sein d'un établissement de soins de santé certifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires pour déceler tout signe ou symptôme de syndrome de libération de cytokines (SLC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Expliquer aux patients qu'ils doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé certifié pendant au moins les 4 semaines qui suivent l'administration de la perfusion.

4.5 Dose omise

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée concernant les signes ou les séquelles d'une surdose de Carvykti.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

Tableau 1 : Forme pharmaceutique, concentration, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Suspension cellulaire pour perfusion intraveineuse. Une dose unique de Carvykti correspond à 0,5 à $1,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 1×10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs, dans un sac de perfusion destiné à un patient précis et contenant 30 mL ou 70 mL de suspension congelée.	Cryostor® CS5 qui contient 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO).

Contenant : sac de perfusion en éthylène-acétate de vinyle (EVA) avec une tubulure additionnelle scellée et deux fiches perforantes disponibles. Ce sac contient 30 mL (sac de 50 mL) ou 70 mL (sac de 250 mL) de suspension cellulaire.

Chaque sac de perfusion est emballé individuellement dans une cassette en aluminium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Carvykti doit être administré dans des centres de traitement certifiés, par des professionnels de la santé expérimentés dans la manipulation et l'administration de Carvykti ainsi que dans la prise en charge de patients traités par Carvykti, notamment la surveillance et la prise en charge du syndrome de libération des cytokines (SLC) et de la neurotoxicité. Le centre doit avoir un accès immédiat à un équipement d'urgence approprié et à une unité de soins intensifs; il doit également avoir sur place un accès immédiat à du tocilizumab. Les établissements de santé certifiés doivent s'assurer que les professionnels de la santé qui prescrivent, dispensent et administrent Carvykti sont formés à la prise en charge du SLC et des toxicités neurologiques.

Carvykti est réservé à un usage autologue et ne doit, en aucune circonstance, être administré à d'autres patients. Avant l'administration de la perfusion, confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur le sac de perfusion de Carvykti. Ne pas procéder à la perfusion de Carvykti si les renseignements figurant sur l'étiquette propre au patient ne correspondent pas au patient concerné.

Les patients atteints ou ayant déjà été atteints d'une maladie significative du système nerveux central (SNC) ou présentant actuellement ou par le passé une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Les patients traités par Carvykti ne doivent pas faire de dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules qui seraient destinés à la transplantation.

Cancérogenèse et mutagenèse

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs malignes secondaires peuvent se développer chez les patients traités par Carvykti. Il faut donc surveiller la survenue de tumeurs malignes secondaires chez ces patients. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire, contacter Janssen pour obtenir des directives sur les échantillons à prélever chez les patients aux fins d'analyse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison des effets indésirables neurologiques potentiels, les patients recevant Carvykti présentent un risque d'altération ou de diminution de la conscience ou de la coordination au cours des 8 semaines qui suivent la perfusion de Carvykti. Aviser les patients de s'abstenir de conduire et d'éviter les tâches ou les activités dangereuses, comme l'utilisation de machinerie lourde ou potentiellement dangereuse, pendant cette période initiale et en cas d'apparition nouvelle de tout symptôme neurologique.

Système sanguin et lymphatique

Cytopénies prolongées et récurrentes

Les patients pourraient présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Carvykti et doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices locales. Dans l'étude MMY2001, presque tous les patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables cytopéniques de grade 3 ou 4. Chez la plupart des patients, le temps médian écoulé entre la perfusion et la première apparition d'une cytopénie de grade 3 ou 4 était de moins de 2 semaines, la majorité des patients s'étant rétablis à un grade inférieur ou égal à 2 au jour 30 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveiller la numération globulaire après la perfusion de Carvykti. En cas de thrombopénie, envisager des soins de soutien par transfusions. Une neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Les facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), peuvent aggraver les symptômes du SLC et leur administration n'est pas recommandée pendant les 3 premières semaines qui suivent la perfusion de Carvykti ou avant la résolution du SLC.

En cas de neutropénie fébrile, la survenue d'une infection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections](#)) doit être évaluée et prise en charge le cas échéant de façon appropriée au moyen d'antibiotiques à large spectre, de liquides et d'autres soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines

Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC), y compris des réactions mortelles ou menaçant le pronostic vital, peuvent survenir après la perfusion de Carvykti.

Presque tous les patients ont présenté un SLC après la perfusion de Carvykti, la majorité des cas étant de grade 1 ou 2 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti (jour 1) et l'apparition du SLC était de 7 jours (intervalle de 1 à 12 jours). Chez environ 90 % des patients, le temps d'apparition du SLC était de 3 jours après la perfusion de Carvykti.

Dans presque tous les cas, la durée du SLC variait de 1 à 14 jours (durée médiane de 4 jours). Chez 88 % des patients, la durée du SLC a été inférieure ou égale à 7 jours.

Les signes et symptômes cliniques du SLC peuvent comprendre, sans s'y limiter, la fièvre (avec ou sans frissons), les frissons, l'hypotension, l'hyposixie et l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Les complications potentiellement mortelles du SLC peuvent comprendre dysfonction cardiaque, toxicité neurologique et lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme de ces événements, y compris la fièvre. Les facteurs de risque d'un SLC sévère comprennent une forte charge tumorale avant la perfusion, une infection active et l'apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures de traitement symptomatique.

Retarder la perfusion de Carvykti si le patient présente des réactions indésirables graves non résolues liées aux traitements antérieurs de lymphodéplétion ou de transition (y compris en cas de toxicité cardiaque et de toxicité pulmonaire), une progression rapide de la maladie et une infection active significative sur le plan clinique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Un traitement prophylactique et thérapeutique approprié contre les infections doit être administré, et la résolution complète de toute infection active doit être assurée avant la perfusion de Carvykti. Des infections peuvent également survenir en concomitance avec le SLC et augmenter le risque d'événement mortel.

S'assurer d'avoir à disposition au moins deux doses de tocilizumab avant l'administration de la perfusion de Carvykti. Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes du SLC tous les jours pendant les 14 jours qui suivent la perfusion de Carvykti au sein d'un établissement de soins de santé certifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires après la perfusion de Carvykti.

Expliquer aux patients qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SLC se manifestent et ce, en tout temps. Au premier signe du SLC, évaluer immédiatement le patient pour déterminer s'il doit être hospitalisé et instaurer un traitement par des soins de soutien, par le tocilizumab ou par le tocilizumab et des corticostéroïdes, comme cela est indiqué au **Tableau 2** (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'évaluation de la LH doit être envisagée chez les patients atteints d'un SLC sévère ou réfractaire. Pour les patients présentant une forte charge tumorale avant la perfusion, une apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures, il faut envisager un traitement précoce par le tocilizumab. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), doit être évitée pendant le SLC. Envisager de réduire la charge initiale de la maladie à l'aide d'un traitement de transition avant la perfusion de Carvykti chez les patients présentant une forte charge tumorale.

Prise en charge du syndrome de libération de cytokines

Si on soupçonne un SLC, prendre le patient en charge conformément aux recommandations du **Tableau 2**. Administrer des soins de soutien pour le SLC (notamment, mais sans s'y limiter, des antipyrétiques, un soutien liquidien par voie intraveineuse, des vasopresseurs, un apport d'oxygène supplémentaire), selon le cas. Envisager des analyses de laboratoire pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée, les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique. D'autres anticorps monoclonaux ciblant des cytokines (par exemple, un anti-IL1 et/ou un anti-TNF α) ou un traitement visant à réduire et à éliminer les lymphocytes T CAR peuvent être envisagés chez les patients qui présentent un SLC de grade élevé et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) qui demeure sévère ou qui menace toujours le pronostic vital après l'administration antérieure de tocilizumab et de corticostéroïdes.

Si on soupçonne une toxicité neurologique concomitante à un SLC, administrer :

- des corticostéroïdes, conformément à l'intervention la plus agressive en fonction des grades du SLC et de la toxicité neurologique. Voir **Tableau 2** et **Tableau 3**;
- du tocilizumab, en fonction du grade du SLC, conformément aux directives du **Tableau 2**;
- tout anticonvulsivant, en fonction de la toxicité neurologique, conformément aux directives du **Tableau 3**.

Tableau 2 : Directives de prise en charge du SLC selon le grade

Grade du SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticostéroïdes ^f
Grade 1 Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$	On peut envisager d'administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.) en 1 heure (sans dépasser 800 mg)	Sans objet
Grade 2 Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ avec : Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à l'aide d'une canule ^e ou par nébulisation à jet dirigé ou Toxicité organique de grade 2	Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. en 1 heure (sans dépasser 800 mg). À répéter toutes les 8 heures, au besoin, en l'absence de réponse à un maximum de 1 litre de liquides administrés par voie i.v. ou à l'intensification de l'oxygénothérapie. 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 (à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures). Après l'administration de 2 doses de tocilizumab, envisager d'utiliser d'autres anticytokines ^d . Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.	Envisager l'administration de méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie i.v. 2 fois par jour ou de dexaméthasone (p. ex., à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 heures).
Grade 3 Symptômes nécessitant une	Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser	Administrer de la méthylprednisolone à raison de 1 mg/kg par voie i.v. 2 fois par

<p>intervention agressive et répondant à cette intervention.</p> <p>Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ avec :</p> <p>Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine</p> <p>et/ou</p> <p>Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie requise à l'aide d'une canule nasale à débit élevé^d, d'un masque, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi</p> <p>ou</p> <p>Toxicité organique de grade 3 ou transaminite de grade 4.</p>	<p>800 mg).</p> <p>À répéter toutes les 8 heures, au besoin, en l'absence de réponse à un maximum de 1 litre de liquides administrés par voie i.v. ou à l'intensification de l'oxygénothérapie.</p>	<p>jour ou de la dexaméthasone (p. ex., à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 heures).</p>
	<p>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 (à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures).</p> <p>En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide continue, passer à la méthylprednisolone à 2 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 heures.</p> <p>Après l'administration de 2 doses de tocilizumab, envisager d'utiliser d'autres anticytokines^d.</p> <p>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p>	
<p>Grade 4</p> <p>Symptômes menaçant le pronostic vital. Oxygénothérapie par ventilation et hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) requises.</p> <p>Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ avec :</p> <p>Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine)</p> <p>et/ou</p> <p>Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie par ventilation en pression positive (p. ex., CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)</p> <p>ou</p> <p>Toxicité organique de grade 4 (sauf transaminite)</p>	<p>Administer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. en 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p> <p>À répéter toutes les 8 heures, au besoin, en l'absence de réponse à un maximum de 1 litre de liquides administrés par voie i.v. ou à l'intensification de l'oxygénothérapie.</p>	<p>Administer 20 mg de dexaméthasone par voie i.v. toutes les 6 heures.</p>
	<p>Après l'administration de 2 doses de tocilizumab, envisager d'utiliser d'autres anticytokines^d. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p> <p>En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager l'administration de méthylprednisolone (à 1 ou 2 g par voie i.v.; répéter toutes les 24 heures, au besoin; réduire progressivement la dose, selon l'indication clinique) ou d'autres immunosuppresseurs (p. ex., autres traitements par anti-lymphocytes T).</p>	

^a Selon le système de gradation de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) de 2019 (Lee *et al.*, 2019), modifié afin d'inclure la toxicité organique.

^b Consulter les renseignements posologiques du tocilizumab pour de plus amples renseignements.

^c Attribuable au SLC. La fièvre peut ne pas être toujours présente en concomitance avec une hypotension ou une hypoxie, car elle peut être masquée par des interventions comme un traitement antipyrétique ou par anticytokine (p. ex., le tocilizumab ou les corticostéroïdes). L'absence de fièvre n'influe pas sur la décision relative à la prise en charge du SLC. Dans ce cas, la prise en charge du SLC est fondée sur l'hypotension et/ou l'hypoxie et sur les symptômes les plus sévères non attribuables à une autre cause.

^d L'emploi d'anticorps monoclonaux ciblant les cytokines peut être envisagé en fonction des pratiques de l'établissement de soins de santé pour les cas de SLC réfractaire.

^e La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min, et la canule nasale à débit élevé est > 6 L/min.

^f Poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que les symptômes soient de grade 1 ou moins; réduire progressivement la dose des corticostéroïdes si l'exposition totale est supérieure à 3 jours.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)/syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Des cas de LH/SAM, notamment des cas mortels de LH, sont survenus à la suite d'un traitement par Carvykti. Le cas de LH avait été précédé par un SLC prolongé d'une durée de 97 jours. Les manifestations de LH/SAM comprennent l'hypotension, l'hypoxie accompagnée d'une lésion alvéolaire diffuse, la coagulopathie, la cytopénie et la défaillance multiviscérale, notamment le dysfonctionnement rénal. La LH est une affection menaçant le pronostic vital associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas reconnue et traitée promptement.

Infections

Des infections graves, y compris des infections mortelles ou menaçant le pronostic vital, sont survenues chez des patients après la perfusion de Carvykti (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveiller les signes et les symptômes d'infection chez les patients, effectuer des tests de surveillance avant et pendant le traitement par Carvykti et traiter les patients de façon appropriée. Administrer une prophylaxie antimicrobienne conformément aux lignes directrices locales. Les infections sont connues pour compliquer le cours et la prise en charge d'un SLC concomitant. Les patients présentant une infection active significative sur le plan clinique ne doivent pas commencer le traitement par Carvykti avant que l'infection soit maîtrisée.

Réactivation virale

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, peut survenir chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie.

Actuellement, il n'existe aucune expérience dans la fabrication de Carvykti chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou chez qui le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) est actif. Le dépistage du VHB, du VHC, du VIH et d'autres agents infectieux doit être effectué conformément aux lignes directrices cliniques locales avant le prélèvement de cellules aux fins de fabrication.

Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant Carvykti.

Surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par Carvykti et administrer des immunoglobulines intraveineuses si les IgG sont inférieures à 400 mg/dL. Traiter conformément aux lignes directrices locales, notamment par la prophylaxie antibiotique ou antivirale et la surveillance des infections.

Vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins à virus vivants pendant ou après le traitement par Carvykti n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins les 6 semaines qui précèdent le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Carvykti et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par Carvykti.

Surveillance et examens de laboratoire

Surveiller les patients dans un établissement de soins de santé certifié pour déceler les signes et les symptômes du SLC tous les jours pendant les 14 jours qui suivent la perfusion de Carvykti, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires.

Expliquer aux patients qu'ils doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé certifié pendant au moins les 4 semaines qui suivent la perfusion (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Systeme nerveux

Des cas de toxicité neurologique surviennent fréquemment après un traitement par Carvykti; ces cas peuvent être sévères, menacer le pronostic vital ou être mortels (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les toxicités neurologiques comprenaient les suivants : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme, syndrome de Guillain-Barré, neuropathies périphériques et paralysie des nerfs crâniens. On doit expliquer aux patients ce que sont les signes et symptômes de toxicité neurologique et les informer de l'apparition retardée de certaines toxicités neurologiques; Il faut également leur dire de consulter immédiatement un médecin à des fins d'évaluation et de prise en charge s'ils observent, à tout moment, tout signe ou symptôme de ces toxicités neurologiques.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Les patients qui reçoivent Carvykti peuvent présenter un ICANS mortel ou menaçant le pronostic vital à la suite d'un traitement par Carvykti, y compris avant la survenue d'un SLC, en concomitance avec un SLC, après le rétablissement d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Les symptômes comprennent l'aphasie, la lenteur de la parole, la dysgraphie, l'encéphalopathie, une diminution du niveau de conscience et un état confusionnel.

Envisager de réduire la charge initiale de la maladie avec un traitement de transition avant la perfusion de Carvykti chez les patients présentant une charge tumorale élevée, ce qui pourrait atténuer le risque de développer une toxicité neurologique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'un ICANS pendant les 4 semaines qui suivent la perfusion. Au premier signe d'ICANS, évaluer immédiatement le patient pour déterminer s'il doit être hospitalisé et instaurer un traitement avec des soins de soutien, comme indiqué dans le **Tableau 3**. La détection précoce et le traitement agressif d'un SLC ou d'un ICANS peuvent être importants pour prévenir l'apparition ou l'aggravation d'une toxicité neurologique.

Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

La prise en charge générale de la toxicité neurologique, p. ex. le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) est résumée au **Tableau 3**.

Au premier signe de toxicité neurologique, y compris d'ICANS, envisager une évaluation en neurologie. Exclure les autres causes de symptômes neurologiques. Prodiger des soins intensifs et un traitement de soutien en cas de toxicités neurologiques sévères ou menaçant le pronostic vital.

Si on soupçonne un SLC durant un épisode de toxicité neurologique, administrer :

- des corticostéroïdes, conformément à l'intervention la plus agressive en fonction des grades du SLC et de la toxicité neurologique figurant au **Tableau 2** et au **Tableau 3**;
- du tocilizumab, en fonction du grade du SLC, conformément aux directives du **Tableau 2**;
- Tout anticonvulsivant, en fonction de la toxicité neurologique, conformément aux directives du **Tableau 3**.

Tableau 3 : Lignes directrices pour la prise en charge de l'ICANS

Grade de l'ICANS ^a	Corticostéroïdes
<p>Grade 1</p> <p>Score ICE 7 à 9^b</p> <p>ou encore, diminution du niveau de conscience : le patient se réveille spontanément.</p>	<p>Envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone^c par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures pendant 2 à 3 jours.</p> <p>Envisager l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) en prophylaxie des convulsions.</p>
<p>Grade 2</p> <p>Score ICE 3 à 6^b</p> <p>ou encore, diminution du niveau de conscience : le patient se réveille à la voix.</p>	<p>Administrer 10 mg de dexaméthasone^c par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 2 à 3 jours ou plus longtemps si les symptômes persistent.</p> <p>Envisager la réduction progressive de la dose des corticostéroïdes si l'exposition totale à ces derniers est supérieure à 3 jours.</p> <p>Envisager l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) en prophylaxie des convulsions.</p>
<p>Grade 3</p> <p>Score ICE 0 à 2^b</p> <p>(Si le score ICE est de 0, mais que le patient peut se réveiller [p. ex., le patient se réveille avec une aphasie globale] et qu'il est capable de réaliser l'évaluation)</p> <p>ou diminution du niveau de conscience : le patient se réveille seulement à un stimulus tactile</p> <p>ou convulsions, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise convulsive clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, soit • crises non convulsives à l'EEG qui disparaissent avec l'intervention <p>ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : œdème focal/local à la neuro-imagerie^d.</p>	<p>Administrer entre 10 et 20 mg de dexaméthasone^c par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</p> <p>En l'absence d'amélioration après 48 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose de dexaméthasone^c jusqu'à au moins 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures; la réduire progressivement dans les 7 jours,</p> <p>OU passer à un traitement par de la méthylprednisolone à dose élevée (1 g/jour; répéter toutes les 24 heures, au besoin; réduire progressivement la dose, selon l'indication clinique).</p> <p>Envisager l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) en prophylaxie des convulsions.</p>
<p>Grade 4</p> <p>Score ICE 0^b (le patient ne se réveille pas et est incapable de réaliser l'évaluation ICE)</p> <p>ou diminution du niveau de conscience, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient est inconscient ou se réveille seulement aux stimuli tactiles répétitifs, soit • stupeur ou coma <p>ou convulsions, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise convulsive prolongée menaçant le pronostic vital (> 5 min), soit • crises convulsives cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les 	<p>Administrer entre 10 et 20 mg de dexaméthasone^c par voie intraveineuse 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 un traitement par de la méthylprednisolone à dose élevée (1 à 2 g/jour; répéter toutes les 24 heures, au besoin; réduire progressivement la dose, selon l'indication clinique).</p> <p>Envisager l'administration d'anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., lévétiracétam) en prophylaxie des convulsions.</p>

<p>crises</p> <p>ou événements moteurs^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde, p. ex., hémiparésie ou paraparésie <p>ou augmentation de la pression intracrânienne/ œdème cérébral^d, avec signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie • posture décérébrée ou décortiquée • paralysie du nerf crânien VI • œdème papillaire • triade de Cushing 	<p>Si on soupçonne une augmentation de la PIC ou un œdème cérébral, envisager une hyperventilation thérapeutique et une thérapie hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à dose élevée (1 à 2 g/jour; répéter toutes les 24 heures, au besoin; réduire progressivement la dose, selon l'indication clinique) et envisager une consultation en neurologie et/ou en neurochirurgie.</p>
--	--

Remarque : Le grade et la prise en charge de l'ICANS sont déterminés en fonction de l'événement le plus sévère (score ICE, niveau de conscience, crise convulsive, événements moteurs, augmentation de la PIC ou œdème cérébral) qui ne peut pas être attribué à une autre cause.

^a Critères de 2019 de l'ASTCT pour la gradation de la toxicité neurologique (Lee *et al*, 2019).

^b Si le patient est éveillé et capable de réaliser l'évaluation ICE (*Immune Effector Cell-associated Encephalopathy*; encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices), évaluer les aspects suivants : l'orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points); la dénomination (nommer 3 objets, p. ex. pointer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points); la réponse à des demandes (p. ex. « montrez deux doigts » ou « fermez les yeux et sortez la langue » = 1 point); l'écriture (capacité d'écrire une phrase simple = 1 point); et l'attention (compter à rebours à partir de 100 par palier de 10 = 1 point). Si le patient est inconscient et incapable de réaliser l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Toutes les références à l'administration de dexaméthasone se rapportent à la dexaméthasone ou équivalent.

^d Une hémorragie intracrânienne, accompagnée ou non d'un œdème connexe, n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est exclue de la gradation de l'ICANS. Son grade peut être défini selon la version 5.0 de la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; critères terminologiques courants pour les événements indésirables).

^e Le grade des tremblements et de la myoclonie associés aux traitements par cellules immunitaires effectrices peuvent être définis selon la version 5.0 de la classification CTCAE, mais n'ont pas d'influence sur la gradation de l'ICANS.

Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme

Des cas de toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme ont été signalés lors des essais sur Carvykti. On a observé un ensemble de symptômes de délai d'apparition variable et touchant plus d'un domaine de symptômes, notamment le mouvement (p. ex. micrographie, tremblements, bradykinésie, rigidité, posture voutée, démarche traînante), la cognition (p. ex. perte de mémoire, troubles de l'attention, confusion) et le changement de personnalité (p. ex. expression faciale réduite, émoussement affectif, facies figé, apathie), souvent d'apparition discrète (p. ex. micrographie, émoussement affectif) et dont l'évolution s'est traduite chez certains patients par une incapacité à travailler ou à prendre soin d'eux-mêmes. Ces patients présentaient tous une combinaison de deux facteurs ou plus, comme une charge tumorale élevée (plasmocytes dans la moelle osseuse ≥ 80 % ou pic sérique de protéine M ≥ 5 g/dL ou chaîne légère libre sérique ≥ 5 000 mg/L), un SLC antérieur de grade 2 ou supérieur, un ICANS antérieur, ainsi qu'une augmentation et une persistance élevées des lymphocytes T CAR.

Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de parkinsonisme dont l'apparition pourrait être retardée et qui doivent être pris en charge par des soins de soutien.

Syndrome de Guillain-Barré

Un cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) dont l'issue a été fatale a été signalé après un traitement par Carvykti dans le cadre d'une autre étude en cours. Les symptômes signalés comprennent ceux correspondant à la variante de Miller-Fisher du SGB, la faiblesse motrice, les troubles de l'élocution et la polyradiculonévrite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveiller les manifestations du SGB. Évaluer les patients qui présentent une neuropathie périphérique pour détecter un SGB. Envisager un traitement par immunoglobulines intraveineuses et l'intensifier par une plasmaphérèse, en fonction de la sévérité de la toxicité.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique, notamment sensorielle, motrice ou sensorimotrice, ont été signalés lors d'essais sur Carvykti.

Surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes de neuropathie périphérique. Envisager une prise en charge par l'administration de corticostéroïdes systémiques à courte durée d'action, selon la sévérité et l'évolution des signes et symptômes.

Paralysie des nerfs crâniens

On a signalé des cas de paralysie des 7^e, 3^e, 5^e et 6^e nerfs crâniens, certaines de nature bilatérale, des aggravations de la paralysie des nerfs crâniens après une amélioration, ainsi que des cas de neuropathie périphérique chez des patients présentant une paralysie des nerfs crâniens dans le cadre d'essais sur Carvykti.

Surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes de paralysie des nerfs crâniens. Envisager une prise en charge par l'administration de corticostéroïdes systémiques à courte durée d'action, selon la sévérité et l'évolution des signes et symptômes.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de Carvykti sur la fertilité. Les effets de Carvykti sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans le cadre d'études menées chez l'animal.

Sensibilité et résistance

Hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent survenir avec la perfusion de Carvykti. Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des cas d'anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO) ou à la kanamycine résiduelle dans Carvykti. Les patients doivent être étroitement surveillés durant les 2 heures qui suivent la perfusion pour déceler les signes et symptômes d'une réaction sévère. Traiter promptement et prendre en charge les patients de façon appropriée, en fonction de la sévérité de la réaction d'hypersensibilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de Carvykti chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité de Carvykti sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal. On ignore si Carvykti peut être transmis de la mère au fœtus et provoquer une toxicité fœtale. Par conséquent, Carvykti n'est pas recommandé chez les

femmes enceintes ou les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive. On doit aviser les femmes enceintes qu'il pourrait y avoir des risques pour le fœtus. La grossesse après le traitement par Carvykti doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

Les femmes enceintes qui ont reçu Carvykti peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. L'évaluation des taux d'immunoglobuline chez les nouveau-nés des mères traitées par Carvykti doit être envisagée.

Test de grossesse

La présence d'une grossesse doit être vérifiée chez les femmes en mesure de procréer avant de commencer le traitement par Carvykti.

Contraception

Les données sur l'exposition sont insuffisantes pour formuler une recommandation concernant la durée de la contraception à la suite d'un traitement par Carvykti.

Dans le cadre des essais cliniques, on a conseillé aux femmes en mesure de procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace, et aux hommes ayant des partenaires en mesure de procréer ou dont les partenaires étaient enceintes, d'utiliser une méthode de contraception dite de barrière jusqu'à 1 an après la perfusion de Carvykti.

Consulter les monographies de la fludarabine et du cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie lymphodéplétive.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur la présence de Carvykti dans le lait humain ni sur l'effet de ce médicament sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Il faut tenir compte tant du développement du nourrisson et des bienfaits de l'allaitement sur sa santé que du besoin de Carvykti pour l'état clinique de la mère, ainsi que des effets indésirables possibles de Carvykti ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi les 97 patients de l'étude MMY2001 qui ont reçu Carvykti, 27 (28 %) étaient âgés de 65 à 75 ans et 8 (8 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence d'importance clinique, quant à l'innocuité ou à l'efficacité, n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes. L'étude comptait trop peu de patients âgés de 75 ans ou plus pour permettre d'évaluer des différences d'importance clinique chez ces patients âgés, comparativement aux patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Carvykti a été évaluée chez 97 patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu une perfusion de Carvykti dans le cadre d'un essai clinique ouvert à un seul groupe (étude MMY2001), avec une durée médiane de suivi de 18 mois.

Les effets indésirables non mesurés en laboratoire les plus fréquents de Carvykti ($\geq 20\%$) étaient la pyrexie, le SLC, l'hypogammaglobulinémie, l'hypotension, la douleur musculosquelettique, la fatigue, les infections (pathogène non précisé), la toux, les frissons, la diarrhée, les nausées, l'encéphalopathie, la diminution de l'appétit, l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la tachycardie, les étourdissements, la dyspnée, l'œdème, l'infection virale, la coagulopathie, la constipation et les vomissements. Les effets indésirables de grade 3 ou plus non mesurés en laboratoire les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient les infections (pathogène non précisé; 18 %), la pneumonie (12 %) et l'hypotension (10 %).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 54 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents signalés chez 5 % des patients ou plus étaient le SLC (21 %), les infections (pathogène non précisé; 15 %), l'encéphalopathie (10 %), la pneumonie (7 %), le sepsis (7 %) et l'infection virale (6 %).

Syndrome de libération de cytokines

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), un SLC a été signalé chez 95 % des patients (n = 92); 90 % (n = 87) des cas de SLC étaient de grade 1 ou 2, 4 % (n = 4) de grade 3 ou 4, et 1 % (n = 1) de grade 5. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des patients (n = 91) se sont rétablis du SLC.

La durée du SLC était inférieure ou égale à 14 jours pour tous les patients sauf un, chez qui le SLC a duré 97 jours et a été compliqué par une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) secondaire dont l'issue s'est avérée fatale. Les signes ou symptômes les plus fréquents ($\geq 10\%$) associés au SLC étaient la pyrexie (95 %), l'hypotension (41 %), l'augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (AST) (21 %), les frissons (14 %), l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) (13 %) et la tachycardie sinusale (10 %). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des conseils sur la surveillance et la prise en charge.

Toxicités neurologiques

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), des cas de toxicité neurologique ont été observés chez 21 % (n = 20) des patients, dont 8 % (n = 8) étaient de grade 3 ou 4 et 2 %, de grade 5 (n = 2; 1 cas attribué à un ICANS, 1 cas attribué à une neurotoxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme). De plus, trois patients ont connu une issue fatale et présentaient une toxicité neurologique au moment du décès; deux décès ont été attribués à une infection chez des patients présentant en même temps des signes et symptômes de parkinsonisme (voir la section *Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme*), et un décès a été causé par une insuffisance respiratoire.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Des cas d'ICANS sont survenus chez 18 % des patients (n = 17), dont des cas de grade 3 ou de grade 4 chez 2 % des patients (n = 2) et de grade 5 chez 1 % (n = 1) des patients. Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti et la première apparition de l'ICANS était de 8,0 jours (intervalle : 3 à 12 jours, sauf pour 1 patient ou le délai a été de 26 jours) et la durée médiane était de 4 jours (intervalle : 1 à 12 jours, sauf pour 1 patient, qui est décédé au jour 40 à la suite d'un ICANS).

Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme

Parmi les 20 patients de l'étude MMY2001 (N = 97) ayant présenté une neurotoxicité, cinq (5 %) patients de sexe masculin présentaient une toxicité neurologique accompagnée de plusieurs signes et symptômes de parkinsonisme, distincts de l'ICANS. Les grades de toxicité maximale étaient les suivants : grade 2 (n = 1), grade 3 (n = 2), grade 4 (n = 1) et grade 5 (n = 1). Le délai médian de l'apparition du parkinsonisme était de 43 jours (intervalle : 15 à 108 jours) suivant la perfusion de Carvykti. Un patient est décédé d'une toxicité neurologique accompagnée de parkinsonisme, 247 jours après l'administration de Carvykti, et deux patients présentant un parkinsonisme sont morts de causes infectieuses, 162 et 119 jours après l'administration de Carvykti. Chez les deux autres patients, les symptômes du parkinsonisme ont persisté jusqu'à 530 jours après l'administration de Carvykti. Les cinq patients avaient eu des antécédents de SLC (n = 4 de grade 2; n = 1 de grade 3), tandis que quatre patients sur cinq avaient eu des antécédents d'ICANS (n = 3 de grade 1; n = 1 de grade 2).

Neuropathie périphérique

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), 6 % des patients (n = 6) ont présenté une neuropathie périphérique se manifestant par une neuropathie sensorielle, motrice ou sensorimotrice. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 62 jours (intervalle : 4 à 136 jours), la durée médiane des neuropathies périphériques était de 256 jours (intervalle : 2 à 465 jours), incluant les patients dont la neuropathie était toujours en cours. Parmi ces 6 patients, 2 ont présenté une neuropathie périphérique de grade 3 (1 cas s'est résorbé sans traitement signalé et l'autre s'est amélioré après un traitement par la dexaméthasone); les 4 autres ont présenté une neuropathie périphérique de grade inférieur ou égale à 2, qui s'est résorbée sans traitement signalé chez 2 patients et qui était toujours en cours chez les 2 autres patients.

Paralysie des nerfs crâniens

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), 3 % des patients (n = 3) ont présenté des paralysies des nerfs crâniens. Le délai médian d'apparition était de 26 jours (intervalle : 21 à 101 jours) après la perfusion de Carvykti, et le délai médian précédant la résolution était de 70 jours (intervalle : 1 à 79 jours) après l'apparition des symptômes.

Cytopénie prolongée et récurrente

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), les cas de cytopénie de grade 3 ou plus au jour 1 suivant l'administration de la dose, qui n'ont pas régressé au grade 2 ou moins au jour 30 après la perfusion de Carvykti, comprenaient la thrombopénie (41 %), la neutropénie (30 %) et la lymphopénie (12 %). Après le jour 60 suivant la perfusion de Carvykti, 31 %, 12 % et 6 % des patients ont présenté respectivement une lymphopénie, une neutropénie et une thrombopénie de grade 3 ou plus, après le rétablissement initial de leur cytopénie de grade 3 ou 4.

Le Tableau 4 énumère les incidences de cytopénies de grade 3 ou 4 survenant après l'administration de la perfusion, qui n'ont pas régressé au grade 2 ou moins au jour 30 et au jour 60, respectivement.

Tableau 4 : Incidences de cytopénies prolongées et récurrentes après un traitement par Carvykti dans l'étude MMY2001 (N = 97)

	Grade 3 ou 4 (%) après l'administration au jour 1	Grade initial 3 ou 4 (%) Cytopénie n'ayant pas régressé ^a à un grade ≤ 2 au jour 30	Grade initial 3 ou 4 (%) Cytopénie n'ayant pas régressé ^a à un grade ≤ 2 au jour 60	Survenue d'une cytopénie de grade 3 ou 4 (%) après le jour 60 (après le rétablissement initial ^a de la cytopénie de grade 3 ou 4)
Thrombopénie	60 (62 %)	40 (41 %)	25 (26 %)	6 (6 %)
Neutropénie	95 (98 %)	29 (30 %)	10 (10 %)	12 (12 %)
Lymphopénie	96 (99 %)	12 (12 %)	8 (8 %)	30 (31 %)

^a Les résultats de laboratoire montrant le pire grade de toxicité seront utilisés pour une journée civile. Définition du rétablissement : obtention de 2 résultats consécutifs de grade ≤ 2 à des jours différents si la période de rétablissement est ≤ 10 jours.

Remarques : Les résultats de laboratoire évalués après le jour 1 jusqu'au jour 100 sont inclus dans l'analyse.

Thrombopénie : grade 3 ou 4 – numération plaquettaire < 50 000 cellules/μL.

Neutropénie : grade 3 ou 4 – nombre de neutrophiles < 1 000 cellules/μL.

Lymphopénie : grade 3 ou 4 – numération lymphocytaire < 0,5 x 10⁹ cellules/L.

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients traités.

Infections

Des infections sont survenues chez 56 patients (58 %) dans l'étude MMY2001 (N = 97); 19 (20 %) ont présenté des infections de grade 3 ou 4, et des infections mortelles sont survenues chez 3 patients (3 %), soit un abcès pulmonaire, un sepsis et un choc septique. Les infections de grade 3 ou plus signalées le plus souvent (≥ 5 %) étaient la pneumonie et le sepsis. Une neutropénie fébrile a été observée chez 10 % des patients, dont 4 % ont présenté une neutropénie fébrile grave. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des conseils sur la surveillance et la prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), une hypogammaglobulinémie a été signalée chez 12 % des patients, dont 2 % présentaient une hypogammaglobulinémie de grade 3 ou 4; chez 92 % des patients (89/97) traités par Carvykti, les taux d'IgG mesurés en laboratoire sont passés sous la valeur de 500 mg/dL après la perfusion. L'hypogammaglobulinémie en tant qu'effet indésirable ou selon un taux d'IgG mesuré en laboratoire inférieur à 500 mg/dL après une perfusion de Carvykti s'est produite chez 93 % des patients (90/97). Au total, 38 % des patients ont reçu des immunoglobulines intraveineuses après la perfusion de Carvykti, soit pour prendre en charge une réaction indésirable soit en prophylaxie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des conseils sur la surveillance et la prise en charge.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le tableau des effets indésirables ci-dessous est présenté pour 97 patients de l'étude MMY2001 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 5 : Effets indésirables (≥ 10 %) chez les patients atteints de myélome multiple de l'étude MMY2001 (N = 97)

	Effet indésirable	Incidence, n (%)	
		Tous les grades	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulopathie ¹	21 (22)	2 (2)
	Neutropénie fébrile	10 (10)	9 (9)
Affections cardiaques	Tachycardie ²	26 (27)	1 (1)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ³	32 (33)	1 (1)
	Nausées	30 (31)	1 (1)
	Constipation	21 (22)	0
	Vomissements	19 (20)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	93 (96)	5 (5)
	Fatigue ⁴	46 (47)	7 (7)
	Frissons	32 (33)	0
	Œdème ⁵	22 (23)	0
Affections du système immunitaire	Syndrome de libération des cytokines ^{6#}	92 (95)	5 (5)
	Hypogammaglobulinémie ⁷	90 (93)	2 (2)
Infections et infestations⁸	Infections – pathogène non précisé ^{9#}	40 (41)	17 (18)
	Infection des voies respiratoires supérieures ¹⁰	27 (28)	3 (3)
	Infection virale ¹¹	22 (23)	7 (7)
	Pneumonie ^{12#}	13 (13)	12 (12)
	Infection bactérienne ¹³	10 (10)	3 (3)
	Sepsis ^{14#}	10 (10)	7 (7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	28 (29)	1 (1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ¹⁵	47 (48)	2 (2)
Affections du système nerveux	Encéphalopathie ¹⁶	29 (30)	6 (6)
	Céphalées	26 (27)	0
	Étourdissements ¹⁷	22 (23)	1 (1)
	Dysfonction motrice ¹⁸	16 (16)	3 (3)
Affections psychiatriques	Insomnie	13 (13)	0

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ¹⁹	38 (39)	0
	Dyspnée ^{20#}	22 (23)	3 (3)
	Congestion nasale	15 (15)	0
	Hypoxie	12 (12)	4 (4)
Affections vasculaires	Hypotension ²¹	49 (51)	10 (10)
	Hypertension	18 (19)	6 (6)
	Hémorragie ²²	16 (16)	4 (4)

Les effets indésirables sont rapportés en utilisant la version 23.0 du MedDRA

Comprenant des cas mortels.

1 La coagulopathie comprend le temps de céphaline activée allongé, la coagulopathie, la coagulation intravasculaire disséminée, l'hypofibrinogénémie, l'augmentation de l'INR (*International normalised ratio increased*) et le temps de prothrombine allongé. La coagulopathie comprend également des termes signalés sous la classe de système-organe « Investigation ».

2 La tachycardie comprend la tachycardie sinusale et la tachycardie.

3 La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.

4 La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.

5 L'œdème comprend l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, le gonflement périphérique, l'œdème pulmonaire et l'œdème scrotal.

6 Le syndrome de libération de cytokines comprend le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de réponse inflammatoire généralisée.

7 L'hypogammaglobulinémie concerne les sujets ayant présenté une hypogammaglobulinémie (12 %) et/ou dont le taux d'IgG est passé sous la valeur de 500 mg/dL après la perfusion (92 %).

8 Les cas d'infection et d'infestation selon la classe de système-organe (SOC) sont regroupés en fonction du type de pathogènes et des syndromes cliniques particuliers.

9 Les infections – pathogène non précisé comprennent l'abcès de membre, l'opacité pulmonaire, la bactériémie, la bronchite, la conjonctivite, l'entéocolite infectieuse, la folliculite, la gastro-entérite, l'abcès du poumon, l'opacité pulmonaire, l'ostéomyélite, l'otite moyenne, la parotidite, l'abcès périrectal, la pneumonie, l'éruption cutanée pustuleuse, la rhinite, le sepsis, le choc septique, la sinusite, l'infection cutanée, l'infection du tissu mou, l'infection dentaire, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection urinaire.

10 L'infection des voies respiratoires supérieures comprend le test rhinovirus humain positif, la rhinite, l'infection à rhinovirus, la sinusite, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection virale des voies respiratoires supérieures. Elle comprend aussi des termes signalés sous la SOC « Investigation ». Des infections des voies respiratoires supérieures peuvent également figurer dans des catégories de pathogènes.

11 L'infection virale comprend le test adénovirus positif, infection à coronavirus, syndrome du cytomégalovirus, virémie à cytomégalovirus, infection à entérovirus, gastro-entérite virale, zona, zona disséminé, grippe, syndrome grippal, herpès buccal, infection à virus para-influenza, infection à rhinovirus, infection virale urinaire et infection des voies respiratoires supérieures virale.

12 La pneumonie comprend la pneumonie atypique, l'abcès du poumon, l'opacité pulmonaire, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la pneumonie et la pneumonie d'inhalation.

13 L'infection bactérienne comprend l'abcès de membre, la cholécystite, la cholécystite aiguë, la colite à *Clostridium difficile*, l'infection à *Clostridium difficile*, l'entéocolite bactérienne, l'ostéomyélite, l'abcès périrectal, l'infection du tissu mou, l'infection staphylococcique et l'infection dentaire.

14 Le sepsis comprend la bactériémie, le sepsis bactérien, la bactériémie à *Pseudomonas*, le sepsis, le choc septique et la bactériémie staphylococcique.

15 La douleur musculosquelettique comprend l'arthralgie, la dorsalgie, la douleur osseuse, la raideur articulaire, le claquage de muscle, la douleur musculosquelettique thoracique, la gêne musculosquelettique, la douleur musculosquelettique, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la cervicalgie, la douleur thoracique non cardiaque et les extrémités douloureuses.

16 L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, la perturbation de l'attention, l'encéphalopathie, le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité, la léthargie, l'atteinte de la mémoire, la détérioration mentale, l'encéphalite non infectieuse, et la somnolence.

17 Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope et la syncope.

18 La dysfonction motrice comprend la dysfonction motrice, les spasmes musculaires, la raideur musculaire, la faiblesse musculaire et la myoclonie.

- 19 La toux comprend la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies respiratoires supérieures.
- 20 La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'insuffisance respiratoire et la tachypnée.
- 21 L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
- 22 L'hémorragie comprend l'hémorragie conjonctivale, la contusion, l'ecchymose, l'épistaxis, la contusion de l'œil, l'hématochézie, l'hémoptysie, l'hématome au site de perfusion, la contusion orale, la pétéchie, l'hémorragie postintervention, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie rétinienne et l'hématome sous-dural.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables d'importance clinique survenant chez moins de 10 % de tous les patients traités par Carvykti dans le cadre de l'étude MMY2001 (N = 97) sont résumés ci-dessous :

Affections cardiaques : arythmies cardiaques¹, douleur thoracique²

Affections oculaires : diplopie

Affections gastro-intestinales : dysphagie

Affections du système immunitaire : lymphohistiocytose hémophagocytaire, réaction d'hypersensibilité

Infections et infestations : infection urinaire³

Lésions, intoxications et complications d'interventions : chute

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : anomalie posturale

Affections du système nerveux : aphasie⁴, ataxie⁵, tremblements, neuropathie périphérique⁶, parésie⁷, parkinsonisme, micrographie, dysgraphie, expression faciale réduite, bradykinésie, phénomène de la roue dentée, accident vasculo-cérébral, convulsions, allocution lente, nystagmus

Affections psychiatriques : délire⁸, dépression⁹, retard psychomoteur

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale¹⁰

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée¹¹

Affections vasculaires : thrombose¹²

¹ Les arythmies cardiaques comprennent la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, la tachycardie supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la tachycardie ventriculaire.

² La douleur thoracique comprend l'angine de poitrine, l'inconfort thoracique et la douleur thoracique.

³ L'infection urinaire comprend l'infection urinaire et l'infection virale urinaire.

⁴ L'aphasie comprend l'aphasie, la dysarthrie et le trouble de la parole.

⁵ L'ataxie comprend l'ataxie, le trouble de l'équilibre et les troubles de la démarche.

⁶ La neuropathie périphérique comprend la neuropathie motrice périphérique et la neuropathie périphérique sensitive.

⁷ La parésie comprend la paralysie des nerfs crâniens, la paralysie faciale et la paralysie du nerf sciatique poplité externe.

⁸ Le délire comprend l'agitation, l'hallucination, l'irritabilité, la modification de la personnalité et les impatiences.

⁹ La dépression comprend la dépression et l'émoussement affectif.

¹⁰ L'insuffisance rénale comprend l'insuffisance rénale aiguë, la créatinine sanguine augmentée, la maladie rénale chronique et l'atteinte de la fonction rénale.

¹¹ L'éruption cutanée comprend l'érythème, l'éruption cutanée, l'éruption cutanée maculopapuleuse et l'éruption cutanée pustuleuse.

¹² La thrombose comprend la thrombose veineuse profonde et la thrombose liée au dispositif.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'étude clinique

Tableau 6 : Anomalies observées dans les résultats de laboratoire après le traitement par Carvykti dans le cadre de l'étude MMY2001 (N = 97)

Anomalie observée dans les résultats de laboratoire	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Lymphopénie	97 (100)	96 (99)
Neutropénie	97 (100)	95 (98)
Diminution du nombre de globules blancs	97 (100)	95 (98)
Anémie	97 (100)	70 (72)
Thrombopénie	96 (99)	61 (63)
Hypoalbuminémie	85 (88)	5 (5)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	68 (70)	20 (21)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	66 (68)	9 (9)
Hyponatrémie	53 (55)	7 (7)
Hypocalcémie	52 (54)	3 (3)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase	51 (53)	8 (8)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	44 (45)	4 (4)
Hypokaliémie	42 (43)	5 (5)
Hypomagnésémie	24 (25)	0
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	14 (14)	2 (2)
Diminution du fibrinogène	10 (10)	9 (9)

Les anomalies dans les résultats de laboratoire ont été rapportés en utilisant la version 5.0 de la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; critères terminologiques fréquents pour les événements indésirables).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Carvykti.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Carvykti ont de courtes portions limitées de matériel génétique (ARN) qui sont identiques. Par conséquent, certains tests d'amplification des acides

nucléiques (TAN) commercialisés pour le dépistage du VIH peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients qui ont reçu Carvykti.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Carvykti est une immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés et dirigés contre un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui consiste à reprogrammer les propres lymphocytes T d'un patient en introduisant un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît et élimine les cellules qui expriment l'antigène BCMA. L'antigène BCMA est principalement exprimé à la surface des lymphocytes malins de lignée B du myélome multiple, ainsi que des lymphocytes B au stade avancé de maturation et des plasmocytes. La protéine CAR de Carvykti est composée de deux anticorps à domaine unique ciblant l'antigène BCMA conçus pour conférer une forte avidité contre l'antigène BCMA humain, soit un domaine de costimulation 4-1BB et un domaine cytoplasmique de signalisation CD3-zeta (CD3ζ). En se liant aux cellules exprimant l'antigène BCMA, le récepteur CAR favorise l'activation et l'expansion des lymphocytes T et l'élimination des cellules cibles.

Les expériences de co-culture *in vitro* ont démontré que la cytotoxicité et la libération de cytokines (interféron gamma [IFN-γ], facteur de nécrose tumorale alpha [TNF-α], interleukine [IL]-2) médiées par le ciltacabtagène autoleucel étaient dépendantes de l'antigène BCMA.

10.2 Pharmacodynamie

Après une perfusion unique de Carvykti, l'expansion des lymphocytes T CAR-positifs a coïncidé avec une diminution du taux sérique de BCMA soluble, du taux sérique de protéine M et/ou des chaînes légères libres. Chez tous les patients, les taux d'IL-6, d'IL-10, d'IFN-γ et du récepteur alpha de l'IL-2 ont augmenté après la perfusion et ont atteint un pic aux jours 7 à 14. Les taux sériques de toutes les cytokines sont généralement revenus aux taux initiaux dans les 2 à 3 mois suivant la perfusion.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du ciltacabtagène autoleucel a été évaluée chez 97 patients atteints de myélome multiple ayant reçu une perfusion unique de Carvykti à la dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg (intervalle : $0,51 \times 10^6$ à $0,95 \times 10^6$ cellules par kg).

Après une perfusion unique, le ciltacabtagène autoleucel a présenté une phase d'expansion initiale suivie d'un déclin rapide, puis d'un déclin plus lent. Cependant, une grande variabilité interindividuelle a été observée.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du ciltacabtagène autoleucel chez des patients atteints de myélome multiple

Paramètre	Statistiques sommaires	N = 97
C_{max} (copies/ μ g d'ADN génomique)	Médiane (intervalle), n	47 806 (7 189 à 115 234), 97
t_{max} (jour)	Médiane (intervalle), n	12,7 (8,7 à 329,8), 97
ASC_{0-28j} (copies*jour/ μ g d'ADN génomique)	Médiane (intervalle), n	371 569 (58 691 à 2 024 126), 97
$t_{1/2}$ (jour)	Médiane (intervalle), n	15,3 (3,0 à 95,4), 42

Après l'expansion cellulaire, la phase de persistance des taux de ciltacabtagène autoleucel a été observée chez tous les patients. Au moment de l'analyse (n = 65), le temps médian écoulé avant le retour des taux de transgène CAR dans le sang périphérique aux taux initiaux avant l'administration de la dose était d'environ 100 jours (intervalle : 28 à 365 jours) après la perfusion.

Les expositions décelables au ciltacabtagène autoleucel dans la moelle osseuse indiquent une distribution du ciltacabtagène autoleucel de la circulation générale vers la moelle osseuse. À l'instar des taux de transgène dans le sang, les taux de transgène dans la moelle osseuse ont diminué au fil du temps et ont présenté une grande variabilité interindividuelle.

Certains patients ont eu besoin de tocilizumab, de corticostéroïdes et d'anakinra pour traiter un SLC. Le ciltacabtagène autoleucel peut poursuivre son expansion et persister après l'administration du tocilizumab, de corticostéroïdes et d'anakinra. Les patients traités par le tocilizumab (n = 68) pour un SLC ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} médianes de ciltacabtagène autoleucel 168 % et 209 % plus élevées, respectivement, comparativement aux patients (n = 29) qui ne recevaient pas de tocilizumab. La C_{max} et l' ASC_{0-28j} médianes du ciltacabtagène autoleucel chez les patients qui recevaient des corticostéroïdes (n = 21) pour traiter un SLC étaient respectivement 186 % et 307 % plus élevées, comparativement aux patients ne recevant pas de corticostéroïdes (n = 76) en traitement d'un SLC. De plus, la C_{max} et l' ASC_{0-28j} médianes du ciltacabtagène autoleucel chez les patients qui recevaient de l'anakinra (n = 18) pour traiter un SLC étaient respectivement 139 % et 232 % plus élevées, comparativement à ceux ne recevant pas d'anakinra (n = 79) comme traitement d'un SLC.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par l'âge (intervalle : 43 à 78 ans), que les patients soient âgés de moins de 65 ans [n = 62; 63,9 %], de 65 à 75 ans (n = 27; 27,8 %) et de plus de 75 ans (n = 8; 8,2 %).
- **Sexe** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par le sexe.
- **Origine ethnique** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude sur l'insuffisance hépatique n'a été menée. La C_{max} et l' ASC_{0-28j} de Carvykti étaient semblables chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase > LSN) ou (bilirubine totale > LSN et $\leq 1,5 \times$ LSN) et chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude sur l'insuffisance rénale n'a été menée. La C_{\max} et l' AUC_{0-28j} de Carvykti étaient semblables chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq \text{clairance de la créatinine [ClCr]} < 90 \text{ mL/min}$) et chez les patients dont la fonction rénale est normale ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$).
- **Obésité** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{\max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affecté par le poids corporel.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

Conserver et transporter le produit à $-120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ou à une température inférieure, p. ex. dans un contenant pour stockage cryogénique dans la phase vapeur de l'azote liquide.

Conserver le produit dans l'emballage d'origine qui contient la cassette protégeant le sac de perfusion.

Une fois décongelé, le produit doit être administré immédiatement, et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures 30 qui suivent, à température ambiante (20 à $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$). Le produit décongelé ne doit pas être secoué, recongelé ou réfrigéré.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas irradier, car cela pourrait entraîner l'inactivation du produit.

Carvykti doit être transporté au sein de l'établissement dans des contenants fermés incassables et étanches.

Carvykti contient des cellules sanguines humaines qui sont génétiquement modifiées au moyen d'un vecteur lentiviral incapable de se répliquer. Suivre les précautions standards et les lignes directrices locales pour la manipulation et la mise au rebut des produits médicinaux inutilisés ou de tout matériel qui a été en contact avec Carvykti (déchets solides et liquides) afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ciltacabtagène autoleucl

Propriétés physicochimiques : suspension cellulaire incolore à blanche, y compris des nuances de blanc, de jaune et de rose.

Caractéristiques du produit

CARVYKTI™ (ciltacabtagène autoleucl) est une immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés et dirigés contre un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA). Carvykti est préparé à partir de cellules mononucléaires du sang périphérique du patient, qui sont obtenues par leucaphérèse standard. Les cellules mononucléaires sont enrichies en lymphocytes T et génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction au moyen d'un vecteur lentiviral incapable de se répliquer pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) comprenant un domaine cible anti-BCMA, qui est composé de deux anticorps à domaine unique liés au domaine de costimulation 4-1BB et au domaine de signalisation CD3-zeta.

Les lymphocytes T CAR anti-BCMA transduits sont multipliés dans une culture cellulaire, lavés, formulés en suspension et cryopréservés. Le produit doit passer un test de stérilité avant d'être expédié sous forme de suspension congelée dans un sac pour perfusion destiné à un patient précis. Le produit est décongelé, puis administré au patient en perfusion, de façon à ce que les lymphocytes T CAR anti-BCMA puissent reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant l'antigène BCMA.

En plus des lymphocytes T, Carvykti peut contenir des cellules NK (pour *Natural Killer*). La formulation contient 5 % de diméthylsulfoxyde (DMSO).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Patients adultes atteints de myélome multiple

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes atteints du myélome multiple ayant participé aux études cliniques

N° d'étude Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
68284528MMY2001 (CARTITUDE-1) Étude de phase I b/2, multicentrique, ouverte et à groupe unique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ciltacabtagène autoleucel chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire	Perfusion intraveineuse unique de Carvykti à la dose recommandée de 0,5 à 1,0 × 10 ⁶ lympho- cytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 1 × 10 ⁸ lymphocytes T viables CAR-positifs.	Patients ayant fait l'objet d'une leucaphérèse : 113 Patients traités : 97	Patients traités : 61 ans (43 à 78 ans)	Patients traités : 57 (59 %) hommes

Méthodologie et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude MMY2001 était une étude ouverte comportant un seul groupe évaluant Carvykti pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple, qui avaient déjà reçu un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie avait progressé au cours de leur dernier traitement.

Au total, 113 patients ont fait l'objet d'une leucaphérèse; Carvykti a été fabriqué pour tous les patients.

Le temps médian écoulé entre le jour suivant la réception du matériel de leucaphérèse à l'usine de fabrication et la libération du produit pour la perfusion était de 29 jours (intervalle : 23 à 64 jours) et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse initiale et la perfusion de Carvykti était de 47 jours (intervalle : 41 à 167 jours).

Après la leucaphérèse et avant l'administration de Carvykti, 73 des 97 patients (75 %) ont reçu un traitement de transition. Les agents le plus fréquemment utilisés comme traitements de transition (≥ 20 % des patients) comprenaient la dexaméthasone : 62 patients (64 %), le bortézomib : 26 patients (27 %), le cyclophosphamide : 22 patients (23 %) et la pomalidomide : 21 patients (22 %). Aucun patient n'avait obtenu une réponse complète (RC) à la suite d'un traitement de transition, avant de recevoir Carvykti.

Carvykti a été administré en une perfusion i.v. unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide à 300 mg/m² par jour par voie intraveineuse et fludarabine à 30 mg/m² par jour par voie intraveineuse, le tout pendant

3 jours). Quarante-vingt-dix-sept patients ont reçu Carvykti à une dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : $0,51$ à $0,95 \times 10^6$ cellules/kg). Tous les patients ont été hospitalisés pour recevoir la perfusion de Carvykti et pendant au moins 10 jours par la suite. Seize patients n'ont pas été traités par Carvykti ($n = 12$ après la leucaphérèse et $n = 4$ après la chimiothérapie lymphodéplétive) en raison du retrait du patient ($n = 5$), d'une progression de la maladie ($n = 2$) ou du décès ($n = 9$).

Parmi les 97 patients traités, 59 % étaient des hommes, 71 % étaient caucasiens et 18 % étaient des Afro-américains. L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle : 43 à 78 ans), 36 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 %, de 75 ans ou plus. Vingt-quatre pour cent des patients présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé, notamment del17p (20 %), t[4;14] (3 %) et t[14;16] (2 %). Selon l'*International Staging System* (ISS), 63 % des patients étaient atteints d'un myélome multiple de stade I, 23 % d'un myélome multiple de stade II et 14 % d'un myélome multiple de stade III. Vingt pour cent des patients présentaient des plasmocytomes au début de l'étude. Les patients avaient reçu un nombre médian de 6 (intervalle : 3 à 18) lignes de traitement antérieures et 90 % des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches (GACS). Quarante-vingt-dix-neuf pour cent des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement antérieur, 88 % étaient réfractaires à trois traitements antérieurs de classes différentes (réfractaires à un IP, à un agent immunomodulateur et à un anticorps anti-CD38) et 42 % étaient réfractaires à cinq traitements antérieurs (réfractaires à au moins deux IP, à au moins deux immunomodulateurs et à un anticorps anti-CD38).

Ont été exclus de l'étude les patients ayant une maladie significative connue et active du système nerveux central (SNC) ou des antécédents d'une telle maladie, y compris un myélome multiple dans le SNC, les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches au cours des 6 mois précédant une aphérèse ou recevant un traitement immunosuppresseur, les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, une concentration absolue de lymphocytes inférieure à 300/ μ L, un taux de transaminases hépatiques supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale, une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45 % ou une infection active grave,

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité étaient fondés sur un suivi médian de 18 mois (intervalle de 1,5 mois [le sujet est décédé] à 30,5 mois), et le taux de réponse globale déterminé par l'évaluation d'un comité d'examen indépendant à l'aide des critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMTG) (voir **Tableau 9**).

Tableau 9 : Résultats relatifs à l'efficacité provenant de l'étude MMY2001 chez les patients atteints d'un myélome multiple

	Tous les patients traités (n = 97)	Tous les patients inscrits ^a (N = 113)
Paramètre d'évaluation principal		
Taux de réponse globale (RCs^b + TBRP + RP) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
IC à 95 % (%)	(92,7 à 99,7)	(76,0 à 90,3)
Réponse complète stricte (RCs ^b) n (%)	78 (80,4)	78 (69,0)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	14 (14,4)	14 (12,4)
Réponse partielle (RP) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Paramètre d'évaluation secondaire		
Durée médiane de la réponse : mois (IC à 95 %)	21,8 (21,8 à NE)	-
TBRP ou réponse supérieure : mois (IC à 95 %)	21,8 (21,8 à NE)	-
RCs ^b : mois (IC à 95 %)	NE (21,8 à NE)	-

Remarques : D'après un suivi d'une durée médiane de 18 mois (intervalle allant de 1,5 mois [le sujet est décédé] à 30,5 mois).

^a Tous les patients inscrits avaient fait l'objet d'une leucaphérèse.

^b Toutes les réponses complètes étaient des RCs.

Chez 95 personnes ayant obtenu une réponse, le délai médian de réponse était de 0,95 mois (intervalle de 0,9 à 10,7 mois). Chez 78 personnes ayant obtenu une RCs, le délai médian avant l'obtention d'une RCs était de 2,63 mois (intervalle de 0,9 à 15,2 mois).

14.3 Immunogénicité

Carvykti a le potentiel de déclencher la production d'anticorps anti-CAR. L'immunogénicité de Carvykti a été évaluée à l'aide d'un test validé pour la détection des anticorps de liaison contre Carvykti avant l'administration de la dose et à plusieurs moments après la perfusion. Dans l'étude MMY2001, 19 des 97 patients (19,6 %) ont obtenu des résultats positifs pour les anticorps anti-CAR.

Il n'y avait aucune preuve laissant croire que les anticorps anti-CAR observés aient eu une incidence sur la cinétique d'expansion initiale et de persistance, l'efficacité ou l'innocuité de Carvykti.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

En raison de la nature de ce produit, aucune étude classique sur la toxicité, la fertilité et la pharmacocinétique n'a été menée avec Carvykti.

Génotoxicité et cancérogénicité : Aucune étude sur la génotoxicité ou la cancérogénicité n'a été réalisée.

Le risque de mutagenèse insertionnelle survenant pendant la fabrication du ciltacabtagène autoleucel après la transduction de lymphocytes T autologues humains au moyen d'un vecteur lentiviral intégré a été examiné en évaluant le profil d'intégration du vecteur avant la perfusion de Carvykti. Cette analyse de site d'insertion génomique a été effectuée sur les produits

Carvykti de 7 patients et de 3 volontaires sains. Aucun signe d'intégration préférentielle n'a été observé près des gènes d'intérêt.

Le potentiel de prolifération accrue de Carvykti a été évalué dans le cadre d'un test de croissance indépendante des cytokines *in vitro*. L'intégration du vecteur lentiviral dans le génome des lymphocytes T primaires pendant la transduction n'a pas entraîné de croissance indépendante incontrôlée des cytokines en l'absence d'IL-2 (la cytokine qui régule la croissance des lymphocytes T et favorise la survie des lymphocytes T) de Carvykti.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude sur la toxicité de la reproduction et du développement chez les animaux n'a été menée avec Carvykti.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

CARVYKTI™

(ciltacabtagène autoleucl)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Carvykti. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Carvykti sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Le syndrome de libération de cytokines est un effet secondaire grave pouvant être sévère ou mortel. Il peut se manifester par des symptômes de fièvre et de frissons. Les autres symptômes comprennent une difficulté à respirer, des étourdissements ou une sensation de tête légère, des nausées (envie de vomir), des maux de tête, un rythme cardiaque rapide, une tension artérielle basse, de la fatigue, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires.
- Les toxicités neurologiques comprennent des problèmes comme la confusion, les troubles de mémoire, la difficulté à parler ou la lenteur de la parole, la difficulté à comprendre les paroles, la perte d'équilibre ou de coordination, la désorientation (confusion à propos du temps et de l'environnement), le fait d'être moins alerte ou la somnolence excessive, la perte de conscience, les crises convulsives (convulsions), les tremblements ou la faiblesse avec perte de la fonction motrice d'un côté du corps.
- La lymphohistiocytose hémophagocytaire, aussi appelée syndrome d'activation macrophagique, est une puissante réponse immunitaire incontrôlée qui peut entraîner une accumulation de cellules immunitaires activées dans des organes tels que le foie, les reins et la rate; cette accumulation peut endommager ces organes ou d'autres organes.

Pourquoi utilise-t-on Carvykti?

Carvykti est utilisé pour traiter les patients atteints d'un type de cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple. Il est administré lorsque le cancer n'a pas répondu à au moins trois traitements différents ou est revenu après ces traitements et si le cancer ne répond pas au plus récent traitement.

Pour l'indication ci-dessous, Carvykti a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, y compris un inhibiteur du protéasome, un agent

immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement à un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

Comment Carvykti agit-il?

Carvykti est une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR pour *chimeric antigen receptor*), un type de traitement qui aide votre système immunitaire à combattre le cancer. Carvykti est fabriqué à partir de vos propres lymphocytes T (un type de globules blancs). Ces cellules sont prélevées dans votre sang et sont modifiées pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Plus précisément, les cellules sont modifiées pour cibler une protéine exprimée sur les cellules du myélome multiple. Vous pourriez recevoir d'autres traitements pour votre cancer pendant que Carvykti est en cours de fabrication.

Quels sont les ingrédients de Carvykti?

Ingrédient médicamenteux : ciltacabtagène autoleucel

Ingrédients non médicinaux : Cryostor[®] CS5 (substance utilisée pour préserver les cellules congelées), y compris du diméthylsulfoxyde (DMSO). Carvykti[™] peut contenir des traces de kanamycine.

Carvykti se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Carvykti est une suspension cellulaire incolore à blanche (y compris des nuances de blanc, de jaune et de rose) pour perfusion, présentée dans un sac de perfusion.

N'utilisez pas Carvykti dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à Carvykti ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (énumérés à la section « **Quels sont les ingrédients de Carvykti?** »). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Carvykti, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes liés au système nerveux, comme des convulsions, un accident vasculaire cérébral (AVC), des pertes de mémoire d'apparition récente ou qui s'aggravent;
- si vous avez des problèmes pulmonaires, cardiaques ou de tension artérielle (basse ou élevée);
- si vous avez des problèmes rénaux;
- si vous présentez des signes ou symptômes de maladie du greffon contre l'hôte. Ce phénomène se produit lorsque des cellules transplantées attaquent l'organisme et causent des symptômes comme une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et du sang dans les selles;
- si vous avez déjà été infectés par le virus de l'hépatite B ou C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous avez une infection; dans ce cas, l'infection sera traitée avant que vous receviez Carvykti;
- si vous avez reçu un vaccin au cours des 6 dernières semaines ou envisagez d'en recevoir un au cours des prochains mois;
- si vous remarquez que les symptômes de cancer s'aggravent. Chez les personnes atteintes d'un myélome, les signes d'une aggravation peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de faiblesse, des douleurs osseuses et une perte de poids inexplicable;
- si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez de le devenir; si c'est le cas, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament car les effets de Carvykti chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont pas connus et ce médicament pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou votre enfant allaité;
- si vous êtes un homme et envisagez de concevoir un enfant après le traitement par Carvykti.

Autres mises en garde

- Ne conduisez pas un véhicule, n'utilisez pas d'outils ou de machines pendant au moins 8 semaines après avoir reçu Carvykti, ou si vous vous sentez fatigué, avez des problèmes d'équilibre et de coordination, vous sentez désorienté, faible ou étourdi.
- Ne faites aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules aux fins de transplantation après le traitement par Carvykti.
- Carvykti contient des substances qui peuvent causer des réactions allergiques. Votre médecin vous examinera pour déceler tout signe de réaction allergique possible.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment utiliser Carvykti?

Carvykti vous sera toujours administré par un professionnel de la santé au sein d'un centre de traitement certifié.

Fabrication de Carvykti à partir de vos propres cellules sanguines

- Carvykti est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. Vos cellules sanguines seront prélevées pour préparer votre médicament.
- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un cathéter (tube) inséré dans l'une de vos veines.
- Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang – le reste de votre sang sera réinjecté dans votre veine. Ce processus, appelé « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répété.
- Vos globules blancs seront envoyés au centre de fabrication pour préparer Carvykti.
- Pendant la fabrication de Carvykti, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire d'autres médicaments pour continuer à traiter votre myélome multiple.

Médicaments administrés avant le traitement par Carvykti

Quelques jours avant, vous recevrez un traitement appelé « chimiothérapie lymphodéplétive » pour préparer votre organisme à recevoir Carvykti. Ce traitement vise à réduire le nombre de globules blancs dans votre sang pour permettre aux globules blancs modifiés de Carvykti de proliférer lorsqu'ils seront réinjectés dans votre organisme.

De 30 à 60 minutes avant la perfusion, vous pourriez recevoir d'autres médicaments, notamment :

- des médicaments appelés antihistaminiques, comme la diphenhydramine, pour prévenir une réaction allergique;
- des médicaments contre la fièvre, comme l'acétaminophène.

Votre médecin ou votre infirmier·ère vérifiera soigneusement que le traitement par Carvykti a été fabriqué à partir de vos propres globules blancs modifiés.

Comment vais-je recevoir Carvykti?

- Votre médecin ou votre infirmier·ère vous administrera une perfusion unique de Carvykti dans une veine. C'est ce qu'on appelle une « perfusion intraveineuse » et cela prend environ 30 à 60 minutes.

Après avoir reçu Carvykti

- Planifiez de rester près du centre où vous avez été traité pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Carvykti.
 - Vous devrez faire l'objet d'une surveillance quotidienne au centre de traitement pendant au moins 14 jours après avoir reçu Carvykti. Cela permettra à votre médecin de vérifier si votre traitement agit et de vous traiter si vous présentez des effets secondaires. Si vous présentez des effets secondaires graves, il se peut que vous soyez hospitalisé jusqu'à ce que ces effets secondaires aient été pris en charge et que vous puissiez quitter le centre en toute sécurité.
 - Si vous ne vous présentez pas à un rendez-vous, appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un nouveau rendez-vous.

Dose habituelle

Carvykti est offert sous forme de suspension cellulaire dans un sac de perfusion. La dose cible est de 0,5 à 1,0 × 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel, jusqu'à une

dose maximale de 1×10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs. Carvykti vous sera administré en une seule perfusion.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Carvykti?

Lorsque vous recevez Carvykti, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- faible nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler) et de globules rouges
- faible nombre de globules blancs (neutrophiles) pouvant survenir avec une fièvre
- douleur, y compris douleurs musculaires et articulaires
- sensation de grande fatigue, difficulté à dormir
- nez, sinus ou gorge infectés (rhume)
- nausées, baisse d'appétit, constipation, vomissements, diarrhée
- maux de tête
- gonflement causé par l'accumulation de liquides dans l'organisme
- taux élevé de bilirubine dans le sang
- analyses de laboratoire montrant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (du foie) (résultats anormaux des examens de la fonction hépatique) ou un taux plus élevé d'une protéine (protéine C-réactive) dans le sang, ce qui peut indiquer une inflammation
- analyses de laboratoire montrant de faibles taux d'anticorps appelés immunoglobulines (hypogammaglobulinémie), qui sont importants pour lutter contre les infections

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- faible taux de « fibrinogène », un type de protéine dans le sang, ce qui rend la formation de caillots plus difficile
- maux d'estomac
- taux élevé d'une protéine appelée « ferritine » dans le sang
- tremblements musculaires
- oppression, faiblesse musculaire
- muscles faibles qui causent une paralysie partielle
- confusion sévère
- infections fongiques (causées par des champignons)
- caillots sanguins

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (peut toucher plus de 1 personne sur 10)			
Fièvre, frissons, baisse de la tension artérielle pouvant causer des symptômes tels que : étourdissements et sensation de tête légère, présence de liquide dans les poumons (tous des symptômes d'une affection appelée syndrome de libération de cytokines, qui peut être sévère ou mortel)		✓	✓
Tout signe d'infection, comme de la fièvre, des frissons ou des tremblements, un pouls rapide; selon le foyer de l'infection, vous pourriez aussi présenter un mal de gorge, de la toux, un essoufflement ou une respiration rapide, une douleur à la poitrine ou une douleur au moment d'uriner, ou du sang dans l'urine		✓	✓
Sensation de fatigue, faiblesse ou crampes musculaires ou rythme cardiaque irrégulier, qui peuvent être des signes de faibles taux de calcium, de potassium, de sodium, de magnésium, de phosphate ou d'albumine dans le sang		✓	
Battements cardiaques anormaux		✓	
Difficulté à faire ou à contrôler des mouvements, y compris des spasmes musculaires, de la raideur musculaire, de la faiblesse musculaire, une difficulté à écrire, des changements de l'écriture		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Difficulté à lire, à écrire, à comprendre les mots, lenteur de la parole, diminution du niveau de conscience, confusion (qui peuvent être des symptômes d'une affection appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices ou des signes et symptômes de parkinsonisme)		✓	✓
Saignements spontanés ou prolongés et excessifs (coagulopathie)		✓	✓
Essoufflement, confusion ou somnolence, qui peuvent être des signes d'un faible taux d'oxygène dans le sang (hypoxie)		✓	
Lésions nerveuses qui peuvent causer des fourmillements, un engourdissement, de la douleur ou une perte de sensation de la douleur		✓	
FRÉQUENT (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)			
Saignement, qui peut être sévère, appelé « hémorragie »		✓	✓
Diminution ou absence d'urine, nausées (mal de cœur), chevilles, jambes ou pieds enflés, sensation de fatigue, confusion, convulsions ou coma (insuffisance rénale)		✓	✓
Engourdissement du visage, difficulté à bouger les muscles du visage et des yeux (signes et symptômes de paralysie des nerfs crâniens)		✓	✓
Fourmillements, engourdissement et douleur dans les mains et les pieds, difficulté à marcher, faiblesse des jambes ou des bras,		✓	✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
difficulté à respirer (signes et symptômes du syndrome de Guillain-Barré)			
PEU FRÉQUENT (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)			
Réaction immunitaire grave avec accumulation de cellules immunitaires activées dans des organes comme le foie, les reins et la rate, causant des dommages à ces organes et pouvant menacer la vie (lymphohistiocytose hémophagocytaire). Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, une diminution du taux de cellules sanguines, une difficulté à respirer, une tension artérielle basse et une augmentation du risque de saignement.		✓	✓
Dégradation et mort rapides d'un grand nombre de cellules cancéreuses, qui libèrent alors leur contenu et entraînent une modification de certaines substances chimiques dans le sang (syndrome de lyse tumorale). Les symptômes peuvent comprendre des nausées (mal de cœur), des vomissements, de la diarrhée, une raideur ou des spasmes musculaires, une faiblesse, un engourdissement ou des fourmillements, une sensation de fatigue, une diminution de l'urine, une fréquence cardiaque irrégulière, de la confusion, des hallucinations et des convulsions.		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour en savoir plus sur Carvykti :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

© 2023 JANSSEN Inc.

Carvykti est développé en collaboration avec Legend Biotech.

Dernière révision : février 2023

Marques de commerce utilisées sous licence.