RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 cellules dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un médicament à base de cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T transduits *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral non réplicatif et codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR). Ce récepteur est dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) et est composé de deux anticorps à domaine unique liés au domaine costimulateur 4-1BB et au domaine de signalisation CD3-zeta.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de CARVYKTI spécifique au patient contient du ciltacabtagene autoleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs) (voir rubrique 4.2). Le médicament est conditionné dans une poche de perfusion contenant une dispersion de cellules pour perfusion de $3,2 \times 10^6$ à 1×10^8 cellules lymphocytes T viables CAR-positifs en suspension dans une solution de cryoconservation.

Une poche de perfusion contient 30 mL ou 70 mL de dispersion pour perfusion.

La composition cellulaire et le nombre final de cellules dépendent du poids corporel du patient et varient d'un lot à l'autre pour chaque patient. En plus des lymphocytes T, des cellules Natural Killer (NK) peuvent être présentes.

Les informations quantitatives du médicament, y compris la concentration totale de cellules viables, le volume de dispersion et le nombre total de cellules CAR-positives par poche et par dose fournie sont présentées dans la fiche d'informations du lot patient inclus avec la cassette cryogénique utilisée pour le transport de CARVYKTI.

Excipient(s) à effet notoire:
Chaque dose de CARVYKTI contient 0,05 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL et de la kanamycine résiduelle (voir rubrique 4.4).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion
Dispersion incolore à blanche, incluant des nuances de blanc, de jaune et de rose.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

CARVYKTI doit être administré dans un centre de traitement qualifié.
Le traitement doit être initié sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par CARVYKTI.
Avant la perfusion, le centre de traitement agréé doit disposer d'au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et avoir accès à une dose supplémentaire dans les 8 heures suivant chaque administration précédente (voir rubrique 4.4). Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
L'équipement d'urgence doit être disponible avant la perfusion et pendant la période de rétablissement.

Posologie

CARVYKTI est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion.
La dose cible est de 0,75 x 10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel (sans excéder 1 x 10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs).

Patients de 100 kg et moins : 0,5 - 1 x 10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel.
Patients de plus de 100 kg : 0,5 - 1 x 10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs (non basée sur le poids).

Voir la fiche d'informations du lot patient ci-joint pour des informations supplémentaires sur la dose.

Traitement d'attente
Envisager un traitement d'attente selon le choix du prescripteur avant la perfusion de CARVYKTI pour réduire la masse tumorale ou stabiliser la maladie (voir rubrique 4.4).

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)
La chimiothérapie lymphodéplétive doit être retardée si un patient présente des effets indésirables graves en lien avec les traitements d'attente (notamment une infection active cliniquement significative, une toxicité cardiaque ou toxicité pulmonaire) (voir rubrique 5.1).
La disponibilité de CARVYKTI doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.
Une chimiothérapie lymphodéplétive composée de cyclophosphamide 300 mg/m^2 par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse doit être administrée quotidiennement pendant 3 jours. La perfusion de CARVYKTI doit être administrée 5 à 7 jours après le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Si la résolution des toxicités dues à la chimiothérapie lymphodéplétive à un grade 1 ou inférieur prend plus de 14 jours, entraînant ainsi un retard 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 posologiques du cyclophosphamide et de la fludarabine, reportez-vous aux

résumés des caractéristiques des produits correspondants.

Prémédication
Les médicaments de prémédication suivants doivent être administrés à tous les patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de CARVYKTI :

- Antipyrétique (paracétamol oral ou intraveineux 650 à 1 000 mg).
- Antihistaminique (diphénhydramine orale ou intraveineuse 25 à 50 mg ou équivalent).

L'utilisation de corticoïdes systémiques en prophylaxie doit être évitée car elle peut interférer avec l'activité de CARVYKTI.

Populations particulières
Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Patients séropositifs au virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Il n'y a actuellement aucune donnée sur la production de CARVYKTI pour les patients testés positifs aux virus de l'hépatite B actif, de l'hépatite C actif ou de l'immunodéficience humaine. Le dépistage du VHB, du VHC et du VIH et d'autres agents infectieux doit être effectué avant la collecte des cellules pour la production.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de CARVYKTI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
CARVYKTI est strictement réservé à un usage par voie intraveineuse.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Préparation de CARVYKTI pour perfusion
Avant la perfusion et au cours de la période de rétablissement, la disponibilité du tocilizumab, ou d'alternatives appropriées, dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, ainsi que de l'équipement d'urgence doit être garantie.

Avant la perfusion, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux informations uniques du patient sur la cassette cryogénique de CARVYKTI, la poche de perfusion et sur la fiche d'informations du lot patient (voir rubrique 4.4).

Le médicament ne doit être décongelé qu'au moment de son utilisation. La décongélation et la perfusion de CARVYKTI doivent être coordonnées ; l'heure de la perfusion doit être confirmée à l'avance et l'heure de début de la décongélation doit être ajustée de manière à ce que CARVYKTI soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Le médicament doit être administré immédiatement après la décongélation et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes suivant la décongélation.

Pour des instructions détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination de CARVYKTI, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Les contre-indications à la chimiothérapie lymphodéplétive et des soins de support doivent être considérées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Les obligations de traçabilité des médicaments de thérapie cellulaire innovants doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du médicament, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après la date d'expiration du médicament.

Généralités
Utilisation autologue
CARVYKTI est uniquement destiné à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. CARVYKTI ne doit pas être perfusé si les informations sur les étiquettes du produit et sur la fiche d'informations du lot patient ne correspondent pas à l'identité du patient.

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 cliniquement significative ou troubles inflammatoires.
- toxicités non hématologiques de grade ≥ 3 liées à la chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide et fludarabine, à l'exception des nausées, vomissements, diarrhées ou constipation de grade 3. La perfusion de CARVYKTI doit être retardée jusqu'à la résolution de ces événements à un grade ≤ 1.
- maladie active du greffon contre l'hôte.

Les patients présentant une maladie active ou des antécédents d'affection active du système nerveux central (SNC) ou 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. Il n'y a pas d'expérience d'utilisation de CARVYKTI chez les patients présentant un envahissement du système nerveux central par le myélome ou d'autres maladies préexistantes du système nerveux central cliniquement pertinentes.
L'efficacité/la tolérance de CARVYKTI chez les patients précédemment exposés à un autre traitement anti-BCMA n'est pas connu.
Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité/la tolérance de CARVYKTI chez les patients re-traités.

Progression rapide de la maladie
Au moment d'envisager un traitement par CARVYKTI pour des patients, les professionnels de santé doivent évaluer l'impact d'une progression rapide de la maladie en regard de la capacité des patients à recevoir une perfusion de CAR-T. Certains patients pourraient ne pas bénéficier d'un traitement par CARVYKTI en raison de l'augmentation potentielle du risque de décès prématuré si la maladie progresse rapidement durant le traitement d'attente.

Surveillance après perfusion
Les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant les 14 jours suivants la perfusion de CARVYKTI, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires pour détecter les signes et symptômes de SRC, les événements neurologiques et autres toxicités (voir rubrique 4.4).
Les patients doivent être informés qu'ils doivent rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Syndrome de relargage des cytokines
Un syndrome de relargage des cytokines, incluant des réactions fatales ou mettant en jeu le pronostic vital, peut survenir après la perfusion de CARVYKTI.

Presque tous les patients ont présenté un SRC après la perfusion de CARVYKTI, la majorité d'entre eux étant de grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.8). Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI (Jour 1) et l'apparition du SRC était de 7 jours (intervalle de 1 à 23 jours). Chez environ 83 % des patients, le SRC est survenu après le Jour 3 suivant la perfusion de CARVYKTI.

Dans presque tous les cas, la durée du SRC était comprise entre 1 et 18 jours (durée médiane de 4 jours), avec une durée de SRC ≤ 7 jours chez quatre-vingt-neuf pour cent des patients.

Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, de la fièvre (avec ou sans tremblements), des frissons, une hypotension, une hypoxie et une élévation des enzymes hépatiques. Les complications potentiellement mortelles du SRC peuvent inclure un dysfonctionnement cardiaque, une toxicité neurologique et une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM). Les patients qui développent une LHH/SAM peuvent présenter un risque accru de saignement sévère. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes de ces événements, y compris la fièvre. Les facteurs de risque de SRC sévère comprennent une masse tumorale élevée avant la perfusion, une infection active et l'apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures de traitement symptomatique.

La perfusion de CARVYKTI doit être retardée si le patient présente des effets indésirables graves non résolus des chimiothérapies lymphodéplétives précédentes ou des traitements d'attente (notamment toxicité cardiaque et toxicité pulmonaire), une progression rapide de la maladie et une infection active cliniquement significative (voir rubrique 4.2). Un traitement approprié des infections, prophylactique et thérapeutique, doit être fourni, et la résolution complète de toute infection active doit être obtenue avant la perfusion de CARVYKTI. Des infections peuvent également survenir en même temps que le SRC et augmenter le risque d'un événement fatal.

Au moins une dose de tocilizumab, à utiliser en cas de SRC, doit être disponible avant la perfusion. Dans les 8 heures suivant chaque administration de tocilizumab, le centre de traitement qualifié doit avoir accès à une dose supplémentaire. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab. Les patients doivent être surveillés quotidiennement à la recherche de signes et de symptômes de SRC pendant 14 jours après la perfusion de CARVYKTI, puis périodiquement pendant deux semaines supplémentaires.

Il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes du SRC apparaissent à tout moment. Au premier signe de SRC, le patient doit être immédiatement évalué en vue d'une hospitalisation et un traitement par soins de support, tocilizumab, ou tocilizumab et corticoïdes doit être instauré comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.

L'évaluation de la LHH/SAM doit être envisagée chez les patients présentant un SRC sévère ou ne répondant pas au traitement. Pour les patients présentant une masse tumorale élevée avant la perfusion, une apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures, l'administration précoce de tocilizumab doit être envisagée. L'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), doit être évitée pendant le SRC. Envisager de réduire la masse tumorale initiale par un traitement d'attente avant la perfusion de CARVYKTI chez les patients présentant une masse tumorale élevée (voir rubrique 4.2).

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines associé à CARVYKTI
En cas de suspicion de SRC, la prise en charge se fait selon les recommandations du Tableau 1. Des soins de support appropriés pour traiter le SRC (y compris, mais sans s'y limiter, les agents antipyrétiques, l'administration de liquides de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, supplémentation en oxygène, etc.) doivent être administrés. Il faut envisager des analyses de laboratoire pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique. D'autres anticorps monoclonaux ciblant les cytokines (par exemple, anti-IL1 et/ou anti-TNFα) ou un traitement visant à réduire et à éliminer les cellules CAR-T peuvent être envisagés pour les patients qui développent un SRC de haut grade et une LHH/SAM qui restent sévères ou qui menacent le pronostic vital après l'administration préalable de tocilizumab et de corticoïdes.

En cas de suspicion d'une toxicité neurologique concomitante au SRC, administrer :

- des corticoïdes en fonction de l'intervention la plus aggressive basée sur les grades de SRC et de toxicité neurologique dans les Tableaux 1 et 2,
- du tocilizumab en fonction du grade de SRC dans le Tableau 1,
- un antiépiléptique en fonction de la toxicité neurologique dans le Tableau 2.

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

<table>
<tr><th>Grade[a] de SRC</th><th>Tocilizumab[b]</th><th>Corticoïdes[f]</th></tr>
<tr><td>Grade 1
Température ≥ 38 °C[c]</td><td>Envisager l'administration du tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse (IV) en 1 heure (sans dépasser 800 mg).</td><td>Sans objet</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 2
Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention.

Température ≥ 38 °C[c] avec :

Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs, et/ou,

Hypoxie nécessitant de l'oxygène par canule nasale[e] ou insufflateur,

ou,

Toxicité d'organe de grade 2.</td><td>Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg en IV en 1 heure (sans dépasser 800 mg).

Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire, si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux (jusqu'à 1 litre) ou à l'augmentation de la supplémentation en oxygène.</td><td>Envisager la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse (IV) deux fois par jour ou la dexaméthasone (par ex., 10 mg IV toutes les 6 heures).</td></tr>
<tr><td colspan="2">En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (20 mg en IV toutes les 6 à 12 heures).

Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anti-cytokines alternatifs[d]

Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total.</td></tr>
<tr><td>Grade 3
Les symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention.

Température ≥ 38 °C[c] avec :</td><td>Identique au Grade 2</td><td>Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par IV deux fois par jour ou de la dexaméthasone (par ex., 10 mg en IV toutes les 6 heures).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine,
et/ou,

Hypoxie nécessitant de l’oxygène par canule nasale à haut débit[e], masque facial, masque sans recycleur ou masque Venturi,

ou,

Toxicité d’organe de grade 3 ou élévation des transaminases de grade 4.</td><td colspan="2">En l’absence d’amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l’administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (20 mg en IV toutes les 6 à 12 heures).

En l’absence d’amélioration dans les 24 heures ou de progression rapide continue, passer à la méthylprednisolone 2 mg/kg en IV toutes les 12 heures.

Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anti-cytokines alternatifs[d]

Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade 4
Symptômes mettant en jeu le pronostic vital.
Besoin d'une assistance respiratoire, d’une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD).

Température ≥ 38 °C[c] avec :

Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l’exclusion de la vasopressine),
et/ou,

Hypoxie nécessitant de l’oxygène par pression positive (par ex., CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique),

ou,

Toxicité d’organe de grade 4 (à l’exception de l’élévation des transaminases).</td><td>Identique au Grade 2</td><td>Administrer de la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Après 2 doses de tocilizumab, envisager des agents anti-cytokines alternatifs[d]. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24 heures, ou 4 doses au total.

En l’absence d’amélioration dans les 24 heures, envisager la méthylprednisolone (1-2 g en IV, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement la dose comme cliniquement indiqué) ou d’autres immunosuppresseurs (par ex., d’autres thérapies anti-lymphocytes T).</td></tr>
</table>

[a] Selon le système de gradation ASTCT 2019 (Lee *et al.*, 2019), modifié pour inclure la toxicité d’organe.

[b] Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. Envisager des mesures alternatives (voir rubriques 4.2 et 4.4).

[c] Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anti-cytokines (par ex., le tocilizumab ou les stéroïdes). L’absence de fièvre n’a pas d’impact sur la décision de prise en charge du SRC. Dans ce cas, la prise en charge du SRC est décidée en fonction de l’hypotension et/ou de l’hypoxie et par le symptôme le plus sévère non attribuable à une autre cause.

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

[e] La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

[f] Continuer à utiliser des corticoïdes jusqu’à ce que l’événement soit de grade 1 ou inférieur ; diminuer progressivement les corticoïdes si l’exposition totale aux corticoïdes est supérieure à 3 jours.

Toxicités neurologiques

Des toxicités neurologiques surviennent fréquemment après le traitement par CARVYKTI et peuvent être fatales ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Les toxicités neurologiques incluent des ICANS, des troubles moteurs neurologiques (TMN) et une toxicité neurocognitive associés à des signes et symptômes de parkinsonisme, un syndrome de Guillain-Barré, des neuropathies périphériques et des paralysies des nerfs crâniens. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de ces toxicités neurologiques et de la nature tardive de l'apparition de certaines de ces toxicités. Il convient de recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin pour un examen détaillé et une prise en charge si des signes ou symptômes de l'une de ces toxicités neurologiques surviennent à tout moment.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Les patients traités par CARVYKTI peuvent présenter un ICANS d'issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital après leur traitement par CARVYKTI, y compris avant l'apparition du SRC, simultanément au SRC, après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC. Les symptômes comprenaient une aphasie, une lenteur d'élocution, une dysgraphie, une encéphalopathie, une diminution du niveau de conscience et un état confusionnel.

La réduction de la charge tumorale initiale par un traitement d'attente avant la perfusion de CARVYKTI chez les patients présentant une charge tumorale élevée doit être envisagée, ce qui peut atténuer le risque de développer une toxicité neurologique (voir rubrique 4.8). La survenue de signes ou de symptômes d'ICANS doit être surveillée chez les patients pendant quatre semaines après la perfusion. Au premier signe d'ICANS, le patient doit être immédiatement évalué en vue d'une hospitalisation et un traitement doit être instauré avec des soins de support comme indiqué dans le tableau 2 ci-dessous. La détection précoce et le traitement agressif du SRC ou de l'ICANS peuvent être importants pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de la toxicité neurologique. Continuer à surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de toxicité neurologiques après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS.

Prise en charge de la toxicité neurologique associée à CARVYKTI

Au premier signe de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, une évaluation neurologique doit être envisagée. Éliminer les autres causes des symptômes neurologiques. Entreprendre des soins intensifs et un traitement de soutien en cas de toxicité neurologique sévère ou menaçant le pronostic vital.

En cas de suspicion de SRC concomitant à l'événement de toxicité neurologique, administrer :

- des corticoïdes en fonction de l'intervention la plus agressive basée sur les grades de SRC et de toxicité neurologique dans les Tableaux 1 et 2,
- du tocilizumab en fonction du grade de SRC dans le Tableau 1,
- un antiépileptique en fonction de la toxicité neurologique dans le Tableau 2.

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

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

	Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.
Grade 3 Score ICE 0-2[b] (si le score ICE est de 0 mais que le patient est éveillable [par ex., éveillé avec une aphasie globale] et capable de réaliser l'examen) Ou niveau de conscience diminué : ne se réveille qu'au stimulus tactile, Ou crises convulsives, soit : • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou • crises non convulsives à l'EEG qui disparaissent en cas d'intervention, Ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : œdème focal/local sur la neuro-imagerie[d].	Administrer de la dexaméthasone[c] 10 mg-20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 48 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose de dexaméthasone[c] à au moins 20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ; diminuer progressivement dans les 7 jours, OU administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 g/jour, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; puis diminuer progressivement comme cliniquement indiqué). Envisager des antiépiléptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives.
Grade 4 Score ICE 0[b] (le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de réaliser l'examen ICE) Ou niveau de conscience diminué, soit : • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour s'éveiller, ou • stupeur ou coma, Ou crises convulsives, soit : • crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital du patient, ou • crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les deux, Ou troubles moteurs[e] : • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, Ou augmentation de la PIC/œdème cérébral, avec signes/symptômes tels que : • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing.	Administrer la dexaméthasone[c] à 10 mg-20 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1-2 g/jour, répétée toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement comme cliniquement indiqué). Envisager des antiépileptiques non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des crises convulsives. En cas d'augmentation de la PIC/de suspicion d'un œdème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1-2 g/jour, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement comme cliniquement indiqué) et envisager une consultation neurologique et/ou neurochirurgicale.

EEG = électroencéphalogramme ; ICE = encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires
Remarque : le grade de l'ICANS et sa prise en charge sont déterminés par l'événement le plus sévère (score ICE, état de conscience, crise convulsive, troubles moteurs, augmentation de la PIC/œdème cérébral), non attribuable à une autre cause.

[a] Critères ASTCT 2019 pour la gradation de la toxicité neurologique (Lee *et al.*, 2019).

[b] Si le patient peut être réveillé et est capable de réaliser l'examen ICE, évalué comme dans le Tableau 3 ci-dessous.

[c] Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

[d] Une hémorragie intracrânienne avec ou sans œdème associé n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est exclue de la gradation de l'ICANS. Son grade peut être défini selon les critères CTCAE v5.0.

[e] Les tremblements et la myoclonie associés aux traitements par cellules effectrices immunitaires peuvent être gradés selon les critères CTCAE v5.0, mais n'ont pas d'influence sur la gradation de l'ICANS.

Tableau 3 : Examen de l'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE)

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

[a] Score ICE :

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

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

Des troubles moteurs neurologiques et une toxicité neurocognitive associés à des signes et des symptômes de parkinsonisme ont été rapportés dans les essais portant sur CARVYKTI. Un ensemble de symptômes de délai d'apparition variable et couvrant plus d'un domaine de symptômes a été observé, notamment des troubles du mouvement (par ex., micrographie, tremblements, bradykinésie, rigidité, posture voûtée, démarche traînante), cognitifs (par ex., perte de mémoire, trouble de l'attention, confusion) et de changement de personnalité (par ex. réduction de l'expression faciale, émoussement affectif, faciès figé, apathie), souvent d'apparition discrète (par ex. micrographie, émoussement affectif), qui ont évolué chez certains patients vers une incapacité à travailler ou à prendre soin de soi. La plupart de ces patients présentaient une combinaison de deux ou plusieurs facteurs tels qu'une charge tumorale élevée à l'inclusion (plasmocytes de la moelle osseuse ≥ 80 % ou pic M sérique ≥ 5 g/dL ou chaîne légère libre sérique ≥ 5 000 mg/L), un SRC antérieur de grade 2 ou plus, un ICANS antérieur et une expansion et persistance élevées des cellules CAR-T. Le traitement par lévodopa/carbidopa (n = 4) n'a pas été efficace pour améliorer la symptomatologie chez ces patients.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de parkinsonisme pouvant apparaître de manière tardive et être pris en charge par des soins de support.

Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été rapporté après le traitement par CARVYKTI. Les symptômes rapportés incluent notamment ceux de la variante de Miller-Fisher du SGB, une faiblesse motrice, des troubles de l'élocution et une polyradiculonévrite (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour le SGB. Les patients présentant une neuropathie périphérique doivent être évalués pour le SGB. Un traitement par immunoglobuline IV (IVIG) et le recours à une plasmaphérèse doivent être envisagés en fonction de la sévérité de la toxicité.

Neuropathie périphérique
Des cas de neuropathie périphérique, notamment sensitive, motrice ou sensitivomotrice, ont été rapportés dans les essais portant sur CARVYKTI.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de neuropathies périphériques. Un traitement par corticoïdes systémiques à courte durée d'action doit être envisagé, en fonction de la gravité et de la progression des signes et symptômes.

Paralysie des nerfs crâniens
Des cas de paralysie du 7^{e}, 3^{e}, 5^{e} et 6^{e} nerfs crâniens, dont certaines bilatérales, des aggravations de la paralysie des nerfs crâniens après une amélioration et des cas de neuropathie périphérique chez des patients atteints de paralysie des nerfs crâniens ont été rapportés dans les essais portant sur CARVYKTI.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de paralysie des nerfs crâniens. Un traitement par corticoïdes systémiques à courte durée d'action doit être envisagé, en fonction de la gravité et de la progression des signes et symptômes.

Cytopénies prolongées et récurrentes
Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de CARVYKTI et doivent être pris en charge conformément aux directives locales. Dans les études sur CARVYKTI, presque tous les patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables cytopéniques de grade 3 ou 4. Chez la plupart des patients, le délai médian entre la perfusion et l'apparition d'une cytopénie de grade 3 ou 4 était inférieur à deux semaines, la majorité des patients ayant retrouvé un grade 2 ou inférieur au Jour 30 (voir rubrique 4.8).

La numération sanguine doit être surveillée avant et après la perfusion de CARVYKTI. En cas de thrombocytopénie, des soins de support avec transfusions doivent être envisagés. Une neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Les facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), ont le potentiel d'aggraver les symptômes du SRC et ne sont pas recommandés pendant les 3 premières semaines suivant l'administration de CARVYKTI ou jusqu'à résolution du SRC.

Infections graves et neutropénie fébrile
Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital ou ayant été fatales, sont survenues chez des patients après la perfusion de CARVYKTI (voir rubrique 4.8).
Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection avant et pendant le traitement par CARVYKTI et être traités de manière appropriée. Les traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux directives locales. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et la prise en charge du SRC concomitant. Les patients présentant une infection active cliniquement significative ne doivent pas commencer le traitement par CARVYKTI avant que l'infection ne soit contrôlée.

En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge de manière appropriée avec des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage vasculaire et d'autres soins de support, selon les indications médicales.

Les patients traités par CARVYKTI peuvent présenter un risque accru d'infections COVID-19 sévères/fatales. Les patients doivent être sensibilisés à l'importance des mesures de prévention.

Réactivation virale
Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut survenir chez les patients traités par des médicaments

dirigés contre les lymphocytes B.

Il n'y a actuellement aucune expérience de production de CARVYKTI pour les patients testés positifs au VIH, au VHB actif ou au VHC actif. Le dépistage du VHB, du VHC, du VIH et d'autres agents infectieux doit être effectué avant le prélèvement des cellules destinées à la production (voir rubrique 4.2).

Une réactivation du virus John Cunningham (JC), entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), a été signalée chez des patients traités par CARVYKTI qui ont également reçu un traitement antérieur par d'autres immunosuppresseurs. Des cas d'issue fatale ont été signalés.

Hypogammaglobulinémie
Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant CARVYKTI.

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement par CARVYKTI ; des IVIG doivent être administrées en cas d'IgG < 400 mg/dL. La prise en charge doit se faire selon les directives standard, incluant une prophylaxie antibiotique ou antivirale et une surveillance des infections.

Entérocolite à médiation immunitaire
Les patients peuvent développer une entérocolite à médiation immunitaire, qui peut survenir plusieurs mois après la perfusion de Carvykti. Certains cas peuvent être réfractaires au traitement par corticostéroïdes; d'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été observés, dont certains ont entraîné des décès.

Tumeurs malignes secondaires, notamment d'origine myéloïde ou issues de lymphocytes T
Les patients traités par CARVYKTI peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Des tumeurs malignes à lymphocytes T ont été signalées à la suite du traitement d'hémopathies malignes par thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA, y compris CARVYKTI. Des tumeurs malignes à lymphocytes T, notamment des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA. Des décès ont été enregistrés.

Le patient doit être surveillé tout au long de sa vie pour détecter des tumeurs malignes secondaires. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté pour notification et pour obtenir des instructions sur les échantillons du patient à collecter afin de dépister les tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T. Pour les patients porteurs du VIH, contactez le laboratoire pour le dépistage des tumeurs malignes secondaires, y compris celles qui ne sont pas issues de lymphocytes T.

Des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), dont des cas d'issue fatale, sont survenus chez des patients après une perfusion de CARVYKTI (voir rubrique 4.8).

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

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules
Les patients traités par CARVYKTI ne doivent plus, à aucun moment, effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour greffe. Cette information est fournie dans la carte d'alerte patient CARVYKTI qui doit être donnée au patient.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions allergiques peuvent survenir lors de la perfusion de CARVYKTI. De graves réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques, peuvent survenir en raison du

diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de la kanamycine résiduelle contenue dans CARVYKTI. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant 2 heures après la perfusion pour détecter les signes et symptômes de réaction sévère. Traiter rapidement les patients et les prendre en charge de manière appropriée en fonction de la sévérité de la réaction d'hypersensibilité.

Suivi à long terme
Il est attendu que les patients soient inclus et suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de CARVYKTI.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec CARVYKTI.

La co-administration d'agents connus pour inhiber la fonction des lymphocytes T n'a pas été formellement étudiée. La co-administration d'agents connus pour stimuler la fonction des lymphocytes T n'a pas été étudiée et les effets sont inconnus.

Certains patients des essais cliniques de CARVYTKI ont eu besoin de tocilizumab, de corticoïdes et d'anakinra pour la prise en charge du SRC. CARVYKTI continue de se multiplier et de persister après l'administration de tocilizumab. Dans l'étude MMY2001, les patients traités par tocilizumab (n = 68) ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} de CARVYKTI plus élevées de 72 % et 81 % respectivement, par rapport aux patients (n = 29) n'ayant pas reçu de tocilizumab. Les patients qui ont reçu des corticoïdes (n = 28) ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} plus élevées de 75 % et 112 %, respectivement, par rapport aux patients qui n'ont pas reçu de corticoïdes (n = 69). De plus, les patients ayant reçu de l'anakinra (n = 20) avaient une C_{max} et une ASC_{0-28j} respectivement 41 % et 72 % plus élevées que les patients n'ayant pas reçu d'anakinra (n = 77). Dans l'étude MMY3002, les résultats concernant le tocilizumab et les corticoïdes étaient cohérents avec ceux de l'étude MMY2001.

Vaccins vivants
La sécurité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par CARVYKTI n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par CARVYKTI et jusqu'à la restauration immunitaire après le traitement par CARVYKTI.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par CARVYKTI.
Les données d'exposition sont insuffisantes pour fournir une recommandation précise quant à la durée de la contraception après le traitement par CARVYKTI.

Dans les essais cliniques, il a été conseillé aux patientes en âge de procréer d'employer une méthode de contraception hautement efficace, et aux patients de sexe masculin ayant une partenaire en âge de procréer ou dont la partenaire était enceinte d'utiliser une méthode de contraception de barrière, et ce jusqu'à un an après la prise du traitement par CARVYKTI.

Se référer aux informations de prescription de la chimiothérapie lymphodéplétive pour des informations sur la nécessité d'une contraception chez les patients traités par chimiothérapie lymphodéplétive.

Grossesse
Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de CARVYKTI chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal avec CARVYKTI. Le risque de transmission de CARVYKTI au fœtus n'est pas connu, ni les potentiels

dommages au fœtus qui pourraient être causés.

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

Les femmes enceintes qui ont reçu CARVYKTI peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. Une évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par CARVYKTI doit être envisagée.

Allaitement
L'excrétion de CARVYKTI dans le lait maternel n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour le nourrisson.
Après l'administration de CARVYKTI, la décision d'envisager l'allaitement doit être discutée avec le médecin traitant.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de CARVYKTI sur la fertilité. Les effets de CARVYKTI sur les fertilités masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CARVYKTI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
En raison du risque d'effet indésirable neurologique, les patients recevant CARVYKTI sont exposés à un risque d'altération ou de diminution de la conscience ou de la coordination dans les 8 semaines suivant la perfusion de CARVYKTI (voir rubrique 4.4). Pendant cette période initiale et en cas de nouvelle apparition de tout symptôme neurologique, conseiller aux patients d'éviter de conduire et de participer à des occupations ou activités dangereuses, telles que l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
La sécurité d'emploi de CARVYKTI a été évaluée chez 396 patients adultes atteints de myélome multiple et perfusés avec CARVYKTI dans trois essais cliniques ouverts : Étude MMY2001 (N = 106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (États-Unis ; n = 97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n = 9), l'étude de phase 2 MMY2003 (N = 94) et l'étude de phase 3 MMY3002 (N = 196). Les patients qui ont terminé l'étude MMY2001, MMY2003, ou MMY3002 sont éligibles à l'inclusion dans une étude distincte de suivi à long terme (MMY4002).

Les effets indésirables de CARVYKTI les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : neutropénie (90 %), fièvre (85 %), SRC (83 %), thrombopénie (60 %), anémie (60 %), douleurs musculosquelettiques (40%), lymphopénie (38 %), fatigue (35 %), leucopénie (34 %), hypotension (34 %), hypogammaglobulinémie (33 %) diarrhée (32 %), infection des voies respiratoires supérieures (32 %), élévation des transaminases (26 %), céphalées (25 %), nausées (23 %) et toux (22 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 44 % des patients ; les effets indésirables graves rapportés chez ≥ 2 % des patients ont été les suivants : SRC (11 %), pneumonie (9 %), sepsis (5 %), infections virales (5 %), neutropénie (4 %), paralysie des nerfs crâniens (4 %), ICANS (4 %), encéphalopathie (3 %), infections des voies respiratoires supérieures (3 %), infections bactériennes (2 %), gastro-entérite (2 %), neutropénie fébrile (2 %), thrombopénie (2 %), lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH/SAM) (2 %), dysfonctionnement moteur (2 %), dyspnée (2 %), diarrhée (2 %) et insuffisance rénale (2 %).

Les effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été les suivants : élévation des transaminases (11 %), pneumonie (11 %), neutropénie fébrile (8 %), sepsis (7 %), fièvre (7 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (6 %), hypotension (6 %), infection bactérienne (5 %) et hypogammaglobulinémie (5 %).

Les anomalies hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquentes (≥ 20 %) ont été les suivantes : neutropénie (89 %), thrombopénie (45 %), anémie (44 %), lymphopénie (36 %) et leucopénie (33 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 4 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant CARVYKTI.
Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, le cas échéant, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 4 : Effet indésirable chez les patients atteints de myélome multiple traités par CARVYKTI

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade ≥ 3
Infections et infestations	Très fréquent	Infection bactérienne[*#]	14	5
		Infection des voies respiratoires supérieures[*]	32	2
		Infection virale[*]	19	4
		Pneumonie[*#]	14	11
	Fréquent	Sepsis[1#]	9	7
		Gastro-entérite[2]	6	1
		Infection des voies urinaires[3]	5	2
		Infection fongique*	3	< 1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Tumeurs malignes secondaires d'origine myéloïde[#]	4	4
	Peu fréquent	Tumeurs malignes secondaires issues de lymphocytes T	1	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie[*]	90	89
		Thrombopénie	60	45
		Anémie[4]	60	44
		Leucopénie	34	33
		Lymphopénie	38	36
		Coagulopathie[5]	12	3
	Fréquent	Neutropénie fébrile	8	8
		Lymphocytose	3	1
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Hypogammaglobulinémie[*]	33	5
		Syndrome de relargage des cytokines[#]	83	4
	Fréquent	Lymphohistiocytose hémophagocytaire[#]	3	2

		Réactions liées à la perfusion	5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypocalcémie	16	3
		Hypophosphatémie	17	4
		Diminution de l'appétit	16	1
		Hypokaliémie	17	2
		Hypoalbuminémie	11	< 1
		Hyponatrémie	10	2
		Hypomagnésémie	12	< 1
		Hyperferritinémie[6]	10	2
Affections psychiatriques	Fréquent	Délire[7]	3	< 1
		Changements de personnalité[8]	3	1
Affections du système nerveux	Très fréquent	Encéphalopathie[9#]	14	3
		Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires[#]	11	2
		Dysfonctionnement moteur[10]	13	2
		Sensation vertigineuse[*]	13	1
		Céphalée	25	0
		Troubles du sommeil[11]	10	1
	Fréquent	Aphasie[12]	5	< 1
		Paralysies des nerfs crâniens[13]	7	1
		Parésie[14]	1	< 1
		Ataxie[15]	4	< 1
		Tremblements[*]	5	< 1
		Neurotoxicité[#]	1	1
		Neuropathie périphérique[16]	7	1
	Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré	< 1	< 1
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie[*]	14	1
	Fréquent	Arythmies cardiaques[17]	4	2
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension[*]	34	6
		Hypertension	11	4
		Hémorragie[18#]	11	2
	Fréquent	Thrombose[*]	4	1
		Syndrome de fuite capillaire	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Hypoxie[*]	13	4
		Dyspnée[19#]	14	3
		Toux[*]	22	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée[20]	32	3
		Nausées	23	< 1
		Vomissements	12	0

		Constipation	15	0
	Fréquent	Douleurs abdominales*	9	0
		Entérocolite à médiation immunitaire		
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie	3	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash*	9	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique*	40	3
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale[21]	7	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre	85	7
		Fatigue*	35	4
		Frissons	15	0
		Œdème[22]	16	1
		Douleur*	11	1
Investigations	Très fréquent	Élévation des transaminases*	26	11
		Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	10	6
	Fréquent	Augmentation de la protéine C réactive	7	1
		Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	8	3

Les effets indésirables sont rapportés à l'aide de la version 26.1 de MedDRA.

[#] Inclut un ou plusieurs événements d'issue fatale.

[*] Dénomination regroupant plusieurs termes médicaux.

[1] Le sepsis comprend la bactériémie, le sepsis bactérien, le sepsis à Candida, la bactériémie liée à un dispositif, la bactériémie à entérocoque, le sepsis à entérocoque, le sepsis à Haemophilus, le sepsis neutropénique, la bactériémie à Pseudomonas, le sepsis à Pseudomonas, le sepsis, le choc septique, la bactériémie à Staphylocoque, le sepsis streptococcique, la candidose systémique et l'urosepsis.

[2] La gastroentérite comprend l'entérocolite bactérienne, l'entérocolite infectieuse, l'entérocolite virale, l'infection à entérovirus, la gastro-entérite, la gastro-entérite à Cryptosporidium, la gastro-entérite à rotavirus, la gastroentérite à salmonelles, la gastro-entérite virale, la gastro-entérite à escherichia coli, l'infection gastro-intestinale et l'infection du gros intestin.

[3] L'infection urinaire comprend la cystite, l'infection urinaire à Escherichia, l'infection urinaire, l'infection urinaire bactérienne et l'infection urinaire virale.

[4] L'anémie inclut l'anémie, l'anémie hypochrome, l'anémie par déficit en fer et la pâleur.

[5] La coagulopathie comprend le temps de céphaline activée prolongé, la diminution du fibrinogène sanguin, les anomalies des tests de coagulation, la durée de coagulation prolongée, la coagulopathie, la coagulation intravasculaire disséminée, l'hypofibrinogénémie, l'augmentation de l'INR (rapport normalisé international), l'augmentation du taux de prothrombine et l'allongement du temps de prothrombine.

[6] L'hyperferritinémie comprend l'hyperferritinémie et l'augmentation de la ferritine sérique.

[7] Le délire comprend l'agitation, le délire, la désorientation, l'humeur euphorique, les hallucinations, l'irritabilité et l'impatience.

[8] Les changements de personnalité comprennent la labilité affective, l'apathie, l'affect abrasé, l'indifférence, la modification de la personnalité et la réduction de l'expression faciale.

[9] L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, le trouble cognitif, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, la léthargie, l'atteinte de la mémoire, la détérioration mentale, les modifications de l'état mental, le retard psychomoteur et une réponse lente aux stimuli.

[10] Le dysfonctionnement moteur comprend l'agraphie, la bradykinésie, le phénomène de la roue dentée, la coordination anormale, la dysgraphie, le trouble extrapyramidal des paupières, le ptosis, la micrographie, la dysfonction motrice, la rigidité musculaire, les contractures musculaires, la tension musculaire, la faiblesse musculaire, la myoclonie, le parkinsonisme, l'anomalie posturale et la stéréotypie.

[11] Les troubles du sommeil incluent l'hypersomnie, l'insomnie, les troubles du sommeil et la somnolence.

[12] L'aphasie comprend l'aphasie, la dysarthrie, la lenteur d'élocution et les troubles de la parole.

[13] Les paralysies des nerfs crâniens comprennent la maladie de Bell, la paralysie de nerf crânien, l'atteinte du nerf facial, la paralysie faciale, la parésie faciale, la paralysie du nerf III, la paralysie du nerf trijumeau et la paralysie du nerf moteur oculaire externe (VIème).

[14] La parésie comprend la parésie, l'hémiparésie, et la paralysie du nerf sciatique poplité externe.

[15] L'ataxie comprend l'ataxie, les troubles de l'équilibre, la dysmétrie et les troubles de la marche.

[16] La neuropathie périphérique comprend la neuropathie périphérique, la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie sensorimotrice périphérique, la neuropathie périphérique sensitive et la polyneuropathie.

[17] Les arythmies cardiaques comprennent la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le bloc auriculoventriculaire complet, le bloc auriculoventriculaire du deuxième degré, la tachycardie supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la tachycardie ventriculaire.

[18] L'hémorragie comprend l'hémorragie au site du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, la contusion, l'épistaxis, la contusion oculaire, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématémèse, l'hématochézie, l'hématome, l'hématurie, l'hémoptysie, l'hématome au site de perfusion, l'hémorragie gastro-intestinale basse, la contusion orale, l'hémorragie post-intervention, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie rétinienne, l'hémorragie rétropéritonéale, l'hémorragie sous-arachnoïdienne et l'hémorragie sous-durale.

[19] La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, l'insuffisance respiratoire, la tachypnée et les sibilances.

[20] La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.

[21] L'insuffisance rénale comprend l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance rénale et la défaillance rénale.

[22] Les œdèmes comprennent l'œdème de la face, la rétention liquidienne, l'œdème généralisé, l'hypervolémie, l'œdème localisé, l'œdème, les œdèmes périphériques, l'œdème palatal, l'œdème périorbitaire, le gonflement périphérique, la congestion pulmonaire,l'œdème pulmonaire, l'œdème du scrotum et la langue gonflée.

Sur les 196 patients de l'étude MMY3002, 20 patients dont la maladie présentait un risque plus élevé ont progressé rapidement et précocement lors du traitement d'attente avant la perfusion de CARVYKTI et ont reçu CARVYKTI en tant que traitement ultérieur (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, des troubles moteurs neurologiques et une toxicité neurocognitive ont été rapportés chez un patient (5 %) et leur sévérité était légère (grade 1 ou 2). Un taux plus élevé de SRC de grade 3 et de grade 4 (25 %) a été signalé, y compris des cas de SRC compliqués par une LHH (10 %) ou une CIVD (10 %). Un ICANS a été rapporté à un taux plus élevé (35 %) et avec une sévérité plus élevée (10 %)

pour le grade 3. Cinq patients sont décédés en raison d'événements fatals liés à CARVYKTI (2 en raison d'une hémorragie dans le contexte d'une LHH ou d'une CIVD, et 3 en raison d'infections fatales).

Description d'effets indésirables spécifiques

Syndrome de relargage des cytokines
Un SRC est survenu chez 83 % (n = 330) des patients ; 79 % (n = 314) des patients ont eu des événements de SRC qui étaient de grade 1 ou de grade 2, 4 % (n = 15) des patients ont eu des évènements de SRC de grade 3 ou de grade 4 et <1 % (n = 1) des patients ont eu des évènements de SRC de grade 5. Quatre-vingt-dix-huit pour cent (n = 324) des patients se sont rétablis du SRC. La durée du SRC était ≤ 18 jours pour tous les patients sauf un qui a eu un SRC d'une durée de 97 jours compliquée par une LHH/SAM secondaire avec une issue fatale ultérieure. Les signes ou symptômes les plus fréquents (≥ 10 %) associés au SRC comprenaient la fièvre (82 %), l'hypotension (28 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (12 %) et l'hypoxie (10 %). Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Toxicités neurologiques
Une toxicité neurologique est survenue chez 23 % des patients (n = 90) ; 6 % (n = 22) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 et 1 % (n = 3) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 5 (une due à un ICANS, une due à une toxicité neurologique associée à un parkinsonisme en cours et une due à une encéphalopathie). En outre, onze patients ont eu une issue fatale avec une toxicité neurologique en cours au moment du décès ; huit décès étaient dus à une infection, dont deux décès chez des patients présentant des signes et symptômes de parkinsonisme en cours, comme présenté ci-dessus, et un décès dans chacun des cas dû à une insuffisance respiratoire, un arrêt cardio-respiratoire et une hémorragie intraparenchymateuse. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)
Dans les études groupées (N = 396), un ICANS est apparu chez 11 % des patients (n = 45), dont 2 % (n = 8) ont présenté un ICANS de grade 3 ou 4 et < 1 % (n = 1) un ICANS de grade 5. Les symptômes comprenaient l'aphasie, la lenteur de l'élocution, la dysgraphie, l'encéphalopathie, un niveau de conscience diminué et un état confusionnel. Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI et la première occurrence de l'ICANS était de 8 jours (intervalle : 2 à 15 jours, sauf pour 1 patient chez qui il est apparu après 26 jours) et la durée médiane était de 3 jours (intervalle : 1 à 29 jours, sauf pour 1 patient chez qui l'événement fatal est survenu à 40 jours).

Troubles moteurs neurologiques et toxicité neurocognitive associés à des signes et des symptômes de parkinsonisme
Sur les 90 patients dans les études groupées (N = 396) ayant présenté une neurotoxicité, neuf patients de sexe masculin présentaient une toxicité neurologique avec plusieurs signes et symptômes de parkinsonisme, distincts de l'ICANS. Les grades de toxicité maximum du parkinsonisme étaient : grade 1 (n = 1), grade 2 (n = 2), grade 3 (n = 6). La médiane d'apparition du parkinsonisme était de 38,0 jours (intervalle : 14 à 914 jours) après la perfusion de CARVYKTI. Un patient (grade 3) est décédé à cause d'une toxicité neurologique avec un parkinsonisme en cours 247 jours après l'administration de CARVYKTI, et deux patients (grade 2 et grade 3) présentant un parkinsonisme en cours sont décédés de causes infectieuses 162 et 119 jours après l'administration de CARVYKTI. Un patient s'est rétabli (grade 3). Chez les 5 derniers patients, les symptômes de parkinsonisme étaient en cours jusqu'à 996 jours après l'administration de CARVYKTI. Les 9 patients avaient tous des antécédents de SRC (n = 1 grade 1 ; n = 6 grade 2 ; n = 1 grade 3 ; n = 1 grade 4), tandis que 6 des 9 patients avaient des antécédents d'ICANS (n = 5 grade 1 ; n = 1 grade 3).

Syndrome de Guillain-Barré
Dans les études groupées (N = 396), un patient a été rapporté comme présentant un SGB après le traitement par CARVYKTI. Bien que les symptômes du SGB se soient améliorés après avoir reçu un traitement par corticoïdes et IVIG, le patient est décédé 139 jours après l'administration de

CARVYKTI en raison d'une encéphalopathie post-gastroentérite avec des symptômes persistants du SGB.

Neuropathie périphérique
Dans les études groupées (N = 396), 28 patients ont développé une neuropathie périphérique, se présentant comme neuropathie sensitive, motrice ou sensitivomotrice. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 58 jours (intervalle : 1 à 914 jours), la durée médiane des neuropathies périphériques était de 142 jours (intervalle : 1 à 1 062 jours), y compris les neuropathies en cours. Sur ces 28 patients, 5 ont présenté une neuropathie périphérique de grade 3 ou de grade 4 (qui s'est résolue chez 1 patient sans traitement rapporté, et était en cours chez 4 autres patients, notamment un patient dont l'état s'est amélioré après le traitement par déxaméthasone). Parmi les 23 autres patients présentant une neuropathie périphérique de grade ≤ 2, la neuropathie périphérique s'est résolue sans traitement rapporté chez 7 patients et après le traitement par duloxétine chez 3 patients, et était en cours chez les 9 autres patients.

Paralysie des nerfs crâniens
Dans les études groupées (N = 396), 27 patients ont présenté une paralysie des nerfs crâniens. Le délai médian d'apparition était de 22 jours (intervalle : 17 à 101 jours) après la perfusion de CARVYKTI, et le délai médian avant la résolution était de 61 jours (intervalle : 1 à 443 jours) après l'apparition des symptômes.

Cytopénies prolongées et récurrentes
Les cytopénies de grade 3 ou 4 au Jour 1 après l'administration, non résolues en grade 2 ou moins au Jour 30 après la perfusion de CARVYKTI, comprenaient la thrombopénie (33 %), la neutropénie (28 %), la lymphopénie (25 %) et l'anémie (3 %). Après le Jour 60 suivant l'administration de CARVYKTI, 23 %, 21 %, 7 % et 4 % des patients ont présenté une lymphopénie, une neutropénie, une anémie et une thrombopénie de grade 3 ou 4, respectivement, après la résolution initiale de leur cytopénie de grade 3 ou 4.

Le Tableau 5 énumère les incidences des cytopénies de grade 3 ou de grade 4 survenues après l'administration et qui n'étaient pas résolues à un grade 2 ou inférieur au Jour 30 et au Jour 60 respectivement.

Tableau 5 : Incidences des cytopénies prolongées et récurrentes après le traitement par CARVYKTI (N = 396)

	Grade 3/4 (%) après l'administration du Jour 1	**Grade initial 3/4 (%) non résolu[a] à un grade ≤ 2 au Jour 30**	**Grade initial 3/4 (%) non résolu[a] à un grade ≤ 2 au Jour 60**	**Incidence du grade 3/4 (%) > Jour 60 (après la récupération initiale[a] du grade 3/4)**
Thrombopénie	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropénie	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymphopénie	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23 %)
Anémie	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

[a] Le résultat de laboratoire ayant le plus mauvais grade de toxicité est utilisé pour le jour du calendrier correspondant. Définition de la récupération : doit avoir 2 résultats consécutifs de grade ≤ 2 à des jours différents si la période de récupération est ≤ 10 jours.
Remarques : Les résultats de laboratoire évalués après le Jour 1 jusqu'au Jour 100 pour les études MMY2001 et MMY2003 ou jusqu'au Jour 112 pour l'étude MMY3002, ou le début du traitement suivant, selon la première occurence, sont inclus dans l'analyse.
Thrombocytopénie : Grade 3/4 – Numération des plaquettes < 50 000 cellules/µL.
Neutropénie : Grade 3/4 – Numération des neutrophiles <1 000 cellules/µL.
Lymphopénie : Grade 3/4 – Numération des lymphocytes < 0,5×109 cellules/L.
Anémie : Grade 3 – Hémoglobine < 8 g/dL. Le grade 4 n'est pas défini par la numération globulaire selon les critères NCI-CTCAE v5.
Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients traités.

Infections graves
Des infections sont survenues chez 54 % des patients (n = 213) ; 18 % des patients (n = 73) ont

présenté des infections de grade 3 ou 4, et des infections mortelles (pneumonie due à la COVID-19, pneumonie, sepsis, colites à *Clostridium difficile*, choc septique, aspergillose broncho-pulmonaire, sepsis à Pseudomonas, sepsis neutropénique et abcès pulmonaire) sont survenues chez 4% des patients (n = 17). Les infections de grade 3 ou plus les plus fréquemment rapportées (≥ 2 %) étaient la pneumonie, la pneumonie due à la COVID-19 et le sepsis. Une neutropénie fébrile a été observée chez 6 % des patients, dont 2 % ont présenté une neutropénie fébrile grave. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie
Dans les études groupées (N = 396), une hypogammaglobulinémie est survenue chez 34 % des patients, 5 % des patients présentant une hypogammaglobulinémie de grade 3. Dans les analyses biologiques, les niveaux d'IgG sont passés sous le seuil des 500 mg/dL après la perfusion chez 91 % (360/396) des patients traités par CARVYKTI. L'hypogammaglobulinémie, sous la forme soit d'un effet indésirable, soit d'un taux d'IgG inférieur à 500 mg/dL dans les analyses biologiques, est survenue chez 92 % (364/396) des patients après la perfusion. Cinquante-huit pour cent des patients ont reçu des IVIG après CARVYKTI, soit pour un effet indésirable, soit en prophylaxie. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Immunogénicité
L'immunogénicité de CARVYKTI a été évaluée à l'aide d'un test validé pour la détection d'anticorps de liaison contre CARVYKTI avant la dose et à plusieurs moments après la perfusion. Dans l'ensemble des études (n = 363), 23 % (83/363) des patients avec les échantillons appropriés étaient positifs pour les anticorps anti-ciltacabtagene autoleucel. Il n'y a pas eu de preuves claires montrant que les anticorps anti-produit observés ont eu un impact sur la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance de CARVYKTI, sur son efficacité ou sa sécurité d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données concernant les signes ou les séquelles d'un surdosage avec CARVYKTI.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XL05

Mécanisme d'action
CARVYKTI est une immunothérapie par lymphocytes T autologues, génétiquement modifiés, dirigés contre le BCMA, qui implique la reprogrammation des lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui

expriment le BCMA. Le BCMA est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée B du myélome multiple malin, ainsi que des lymphocytes B et des plasmocytes à un stade avancé de leur développement. La protéine CAR de CARVYKTI présente deux anticorps à domaine unique ciblant le BCMA conçus pour conférer une grande spécificité contre le BCMA humain, un domaine de costimulation 4-1BB et un domaine cytoplasmique de signalisation CD3-zeta (CD3ζ). En se liant aux cellules exprimant le BCMA, le CAR favorise l'activation des lymphocytes T, leur expansion et l'élimination des cellules cibles.

Effets pharmacodynamiques
Les expériences de co-culture *in vitro* ont démontré que la cytotoxicité médiée par CARVYKTI ainsi que le relargage des cytokines (interféron-gamma, [IFN-γ], facteur de nécrose tumorale alpha [TNF-α], interleukine [IL]-2) étaient BCMA-dépendants.

Efficacité et sécurité cliniques

CARTITUDE-1 (étude MMY2001)
MMY2001 était un essai ouvert, à bras unique, multicentrique, de phase 1b/2 évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de CARVYKTI pour le traitement de patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire, qui avaient déjà reçu au moins 3 traitements antérieurs contre le myélome multiple, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie avait progressé pendant ou dans les 12 mois suivant le dernier traitement. Les patients présentant une maladie active connue ou des antécédents de maladie significative du système nerveux central (SNC), y compris un envahissement du SNC par le myélome, les patients précédemment exposés à d'autres traitements anti-BCMA, une allogreffe de cellules souches dans les 6 mois précédant l'aphérèse ou un traitement en cours avec des immunosuppresseurs, une clairance de la créatinine < 40 mL/min, une concentration absolue de lymphocytes < 300/µL, des transaminases hépatiques > 3 fois la limite supérieure de la normale, une fraction d'éjection cardiaque < 45 % ou une infection grave active ont été exclus de l'essai.

Au total, 113 patients ont subi une leucaphérèse ; CARVYKTI a été fabriqué pour tous les patients. 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 consentement du patient (n = 5), d'une progression de la maladie (n = 2) ou du décès (n = 9).

Chez les 97 patients traités, le délai médian entre le lendemain de la réception du matériel de leucaphérèse à l'usine de fabrication et la délivrance du médicament pour la perfusion était de 29 jours (intervalle de 23 à 64 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse initiale et la perfusion de CARVYKTI était de 47 jours (intervalle de 41 à 167 jours).

Après la leucaphérèse et avant l'administration de CARVYKTI, 73 des 97 patients (75 %) ont reçu un traitement d'attente. Les agents les plus fréquemment utilisés comme traitements d'attente (≥ 20 % des patients) comprenaient la dexaméthasone : 62 patients (63,9 %), le bortézomib : 26 patients (26,8 %), le cyclophosphamide : 22 patients (22,7 %) et le pomalidomide : 21 patients (21,6 %).

CARVYKTI a été administré en perfusion IV unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide 300 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse et fludarabine 30 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse, le tout pendant 3 jours). Quatre-vingt-dix-sept patients ont reçu CARVYKTI à une dose médiane de 0,71 × 10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : 0,51 à 0,95 × 10^6 cellules/kg). Tous les patients ont été hospitalisés pour la perfusion de CARVYKTI et pendant au moins 10 jours après.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques et de référence

Ensemble d'analyse	Tous les patients traités (N = 97)	Tous les patients ayant effectué la leucaphérèse (N = 113)
Age (années)		
Catégorie, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Médiane (intervalle)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sexe		
Masculin n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Féminin n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Ethnie		
Amérindiens ou natifs de l'Alaska	1(1)	1 (1)
Asiatiques	1 (1)	1 (1)
Noirs ou Afro-américains	17 (17,5)	17 (15)
Natifs d'Hawaii ou d'autres iles du Pacifique	1 (1)	1 (1)
Caucasiens	69 (71)	83 (73,5)
Multiples ethnies	0	0
Non communiqué	8 (8)	10 (9)
Score ECOG avant perfusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stade ISS au début de l'étude n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clairance de la créatinine/eGFR (MDRD) (mL/min/1,73m²)		
Médiane (intervalle)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2 ; 177,8)
Délai entre le diagnostic initial de myélome multiple et le recrutement (années)		
Médiane (intervalle)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Présence de plasmocytomes extramédullaires n (%)		
Oui	13 (13)	NA[a]
Non	84 (87)	NA[a]
Risque cytogénétique au début de l'étude n (%)		
Risque standard	68 (70)	70 (62)
Risque élevé	23 (24)	28 (25)
Délétion 17p	19 (20)	22 (19,5)
T (4 ; 14)	3 (3)	5 (4)
T (14 ; 16)	2 (2)	3 (3)
Non connu	6 (6)	15 (13)
Expression tumeur BCMA (%)		
Médiane (intervalle)	80 (20 ; 98)	80 (20 ; 98)
Nombre de lignes de thérapies antérieures pour le myélome multiple		
Médiane (intervalle)	6 (3 ; 18)	5 (3 ; 18)
Traitement antérieur par PI+IMiD+anticorps anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Autologue SCT antérieure n (%)	87 (90)	99 (88)

Allogénique SCT antérieure n (%)	8 (8)	8 (7)
Réfractaire à tout moment à un traitement antérieur n (%)	97 (100)	113 (100)
Réfractaire à PI+IMiD+ anticorps anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antérieure	96 (99)	112 (99)

ECOG = Groupe d'oncologie coopérative de l'Est ; ISS = Système international de stadification ; PI = Inhibiteur du protéasome ; IMiD = Médicaments imide immunomodulateurs ; SCT = Greffe de cellules souches ; NA = Non applicable.

[a] Les plasmocytomes n'ont été évalués qu'avant la lymphodéplétion.

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse globale tel que déterminé par l'évaluation du comité de revue indépendant selon les critères de l'IMWG (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude MMY2001

Ensemble d'analyse	Tous les patients traités (N = 97)	Tous les patients ayant effectué la leucaphérèse (N = 113)
Taux de réponse globale (RCs[a] + TBRP + RP) n (%) IC à 95%	95 (97,9) (92,7 ; 99,7)	95 (84,1) (76,0 ; 90,3)
Réponse complète stringente (RCs)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Réponse partielle (RP) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Durée de la réponse (DR) (mois)[b] Médiane (IC à 95%)	NE (28,3 ; NE)	-
Durée de la réponse si la meilleure réponse est (RCs)[a] (mois) Médiane (IC à 95%)	NE (28,3 ; NE)	-
Délai de réponse (mois) Médiane (intervalle)	0,95 (0,9 ; 10,7)	-
Taux de MRD négative n (%)[c] IC à 95% (%)	56 (57.7) (47,3 ; 67,7)	56 (49,6) (40,0 ; 59,1)
Patients avec MRD négative et RCs n (%)[c] IC à 95% (%)	42 (43,3) (33,3 ; 53,7)	42 (37,2) (28,3 ; 46,8)

IC = intervalle de confiance ; MRD = maladie résiduelle minimale ; NE = non estimable

Remarques : sur la base d'une durée médiane de suivi de 28 mois

[a] Toutes les réponses complètes étaient des RC stringentes.

[b] Le taux estimé de DR était de 60,3% (IC à 95% : 49,6% ; 69,5%) à 24 mois et de 51,2% (IC à 95% : 39,0% ; 62,1%) à 30 mois.

[c] Seules les évaluations de la MRD (seuil de 10^{-5} tests) dans les 3 mois suivant l'obtention de la RC/RCs jusqu'au décès/progression/traitement ultérieur (exclusif) sont prises en compte. Toutes les réponses complètes étaient des RC stringentes. Le taux de MRD négative [(%) IC à 95 %] chez les patients évalués (n = 61) était de 91,8 % (81,9 %, 97,3 %).

CARTITUDE-4 (étude MMY3002)

MMY3002 est une étude multicentrique de phase 3, randomisée et en ouvert, évaluant l'efficacité de CARVYKTI pour le traitement des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire au lénalidomide, ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement comprenant un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. Au total, 419 patients ont été randomisés pour recevoir soit une séquence d'aphérèse, un traitement d'attente, une lymphodéplétion et CARVYKTI (n = 208), soit le traitement standard qui comprenait, selon le choix du médecin, du daratumumab, du pomalidomide et de la dexaméthasone ou du bortézomib, du pomalidomide et de la dexaméthasone (n = 211).

Dans l'étude étaient exclus les patients présentant une maladie active connue ou des antécédents de maladie du système nerveux central, des signes cliniques d'atteinte méningée par le myélome multiple, des antécédents de maladie de Parkinson ou d'autres troubles neurodégénératifs, une exposition antérieure à d'autres traitements anti-BCMA ou à une thérapie cellulaire CAR-T quelle que soit la cible, une allogreffe de cellules souches dans les 6 mois précédant l'aphérèse ou un traitement en cours avec des immunosuppresseurs, ou une greffe autologue de cellules souches dans les 12 semaines précédant l'aphérèse.

Sur les 419 patients randomisés (208 randomisés pour recevoir CARVYKTI et 211 pour recevoir le traitement standard), 57 % étaient des hommes, 75 % étaient d'origine caucasienne, 3 % étaient noirs ou afro-américains et 7 % étaient hispaniques ou latino-américains. L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle : 28 à 80 ans). Les patients avaient reçu en moyenne 2 lignes de traitement antérieures (intervalle : 1 à 3) et 85 % d'entre eux avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches (GACS). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement. Quarante-huit pour cent étaient réfractaires à un inhibiteur du protéasome (IP) et 100 % étaient réfractaires à un agent immunomodulateur.

Les 208 patients randomisés dans le bras CARVYKTI ont bénéficié d'une aphérèse. Après celle-ci, et avant l'administration de CARVYKTI, l'ensemble des 208 patients randomisés ont reçu le traitement d'attente prescrit par le protocole (traitement standard). Sur ces 208 patients, 12 n'ont pas été traités par CARVYKTI en raison de la progression de la maladie (n = 10) ou du décès (n = 2), et 20 ont progressé avant la perfusion de CARVYKTI mais ont pu recevoir le traitement par CARVYKTI par la suite.

Chez les 176 patients ayant reçu CARVYKTI comme traitement à l'étude, le délai médian entre le jour suivant la réception du matériel d'aphérèse à l'usine de fabrication et la délivrance du médicament pour la perfusion était de 44 jours (intervalle : 25 à 127 jours) et le délai médian entre l'aphérèse initiale et la perfusion de CARVYKTI était de 79 jours (intervalle : 45 à 246 jours).

CARVYKTI a été administré en perfusion IV unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide 300 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse et fludarabine 30 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours) à une dose médiane de 0,71 × 10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : 0,39 à 1,07×10^6 cellules/kg).

Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), analysée sur la base de la population d'analyses en intention de traiter. Après un suivi médian de 15,9 mois, la SSP médiane était de 11,8 mois (IC à 95 % : 9,7 à 13,8) pour le bras traitement standard et non estimable (IC à 95 % : 22,8 à NE) pour le bras CARVYKTI (Hazard ratio : 0,26 [IC à 95 % : 0,18 à 0,38], valeur-p < 0,0001). Le taux de SSP estimé à 12 mois était de 75,9 % (IC 95 % : 69,4 % à 81,1 %) dans le bras CARVYKTI et de 48,6 % (IC 95 % : 41,5 % à 55,3 %) dans le bras traitement standard. Dans le bras CARVYKTI, la durée de réponse (DR) médiane estimée n'a pas été atteinte. Dans le bras traitement standard, la DR médiane estimée était de 16,6 mois (IC à 95 % : 12,9 à NE). Après un suivi médian de 15,9 mois, la survie globale médiane (SG) était non estimable (IC à 95% : NE ; NE) pour le bras CARVYKTI et de 26,7 mois (IC à 95% : 22,5 ; NE) pour le bras traitement standard (Hazard ratio : 0,78 [IC à 95% : 0,50 ; 1,20] ; valeur-p = 0,2551).

Sur les 176 patients ayant reçu CARVYKTI comme traitement d'étude, la médiane de survie sans progression (SSP) n'était pas estimable (IC à 95 % : non estimable ; non estimable) avec un taux de SSP à 12 mois de 89,7 %. Le taux de réponse globale (TRG) chez ces patients était de 99,4 % (IC à 95 % : 96,9 % à 100,0 %). Le taux de RC/RCs était de 86,4 % (IC à 95 % : 80,4 % à 91,1 %).

Résultats d'efficacité mis à jour de l'étude MMY3002

Lors de la deuxième analyse intermédiaire définie par le protocole dans l'étude MMY3002, avec un suivi médian de 33,6 mois, la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le bras CARVYKTI. La médiane de SG n'avait été atteinte dans aucun des deux bras. Une amélioration statistiquement significative de la SG chez les participants traités par CARVYKTI a été observée avec une perfusion

unique de CARVYKTI par rapport au traitement standard. Les résultats de la SSP sont présentés dans le Tableau 8 et la Figure 1. Les résultats de la SG sont présentés dans le Tableau 8 et la Figure 2.

Tableau 8 : Résumé des résultats d'efficacité pour l'étude MMY3002 (population d'analyse en intention de traiter)

	CARVYKTI (N = 208)	**Traitement standard (N = 211)**
Survie sans progression (SSP)[a, b]		
Nombre d'événements, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Médiane, mois [IC à 95 %][c]	NE [34,5 ; NE]	11,8 [9,7 ;14,0]
Hazard ratio [IC à 95 %][d]	0,29 [0,22 ; 0,39]	
Taux de réponse complète ou mieux[b,e], % [IC à 95 %]	73,1 [66,5 ; 79,0]	21,8 [16,4 ; 28,0]
Valeur-p[f]	< 0,0001	
Taux de réponse globale (TRG)[b,e], % [IC à 95 %]	84,6 [79,0 ; 89,2]	67,3 [60,5 ; 73,6]
Valeur-p[f]	< 0,0001	
Taux de MRD négative global[e], % [IC à 95 %]	60,6 [53,6 ; 67,3]	15,6 [11,0 ; 21,3]
Valeur-p[g]	< 0,0001	
Survie globale (SG)[a]		
Nombre d'événements, n (%)	50 (24,0 %)	83 (39,3 %)
Nombre de patients censurés, n (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Médiane, mois [IC à 95 %][c]	NE [NE, NE]	NE [37,75 ; NE]
Hazard ratio [IC à 95 %][h]	0,55 [0,39 ; 0,79]	
Valeur-p[i]	0,0009	

Légende : NE = non estimable, IC = intervalle de confiance.

Remarques : La population d'analyse en intention de traiter comprend les patients randomisés dans l'étude.

[a] Seconde analyse intermédiaire (Date de fin de recueil des données : 1er mai 2024), avec un suivi médian de 33,6 mois.

[b] Selon le consensus de l'International Myeloma Working Group (IMWG), évalué par un algorithme informatisé.

[c] Estimation de Kaplan-Meier.

[d] Basé sur un modèle stratifié de risques proportionnels de Cox, incluant uniquement les événements de SSP survenus plus de 8 semaines après la randomisation. Un Hazard ratio < 1 indique un avantage pour le bras CARVYKTI. Pour toutes les analyses stratifiées, la stratification était basée sur le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), le stade ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) tel que randomisé.

[e] Première analyse (Date de fin de recueil des données : 1er novembre 2022), avec un suivi médian de 15,9 mois.

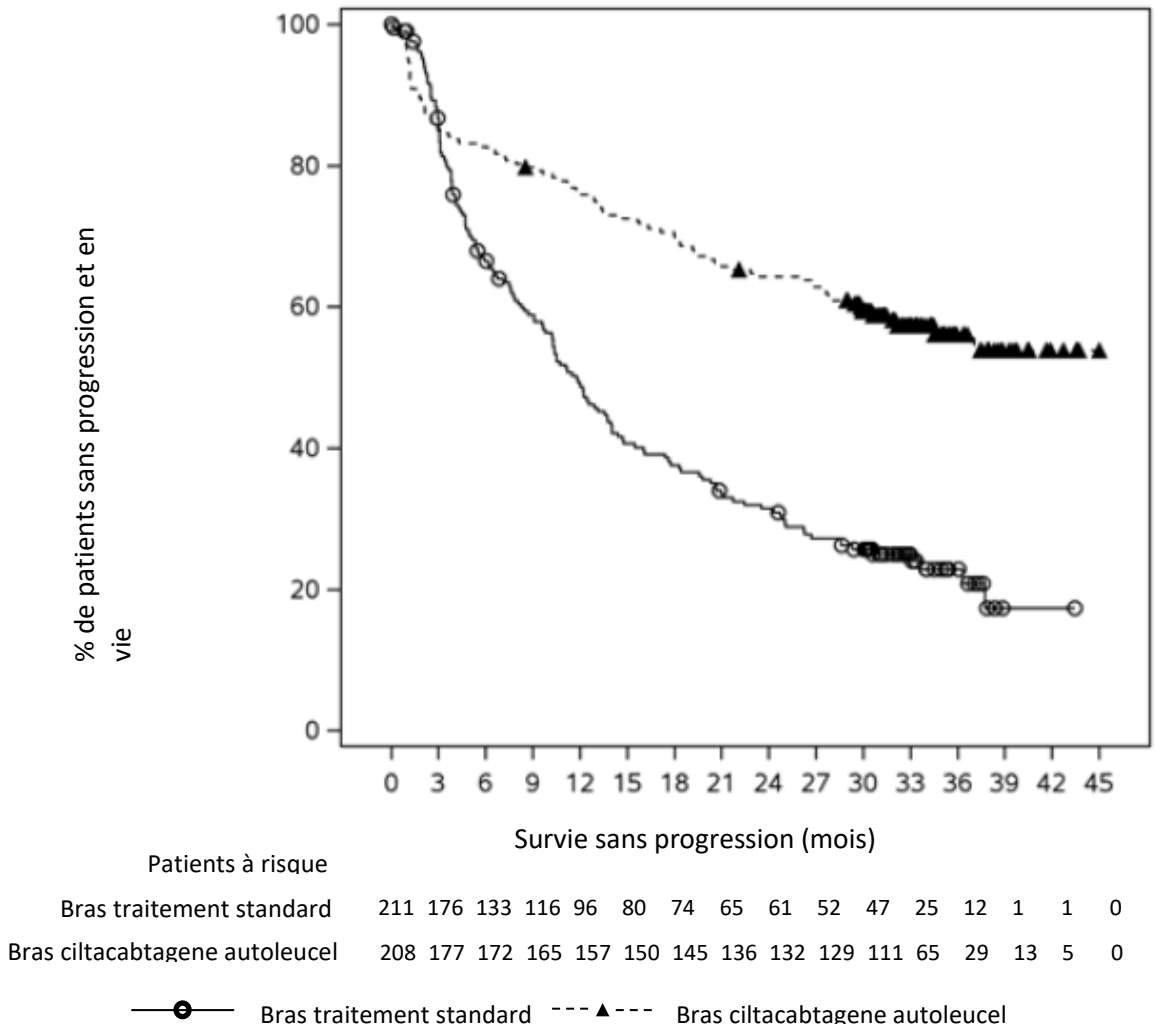
[f] Test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

[g] Test exact de Fisher.

[h] Hazard ratio et IC à 95 % issus d'un modèle de Cox avec le traitement comme seule variable explicative, stratifié selon le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), le stade ISS (I, II, III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs. 2 ou 3), tel que randomisé. Un hazard ratio < 1 indique un avantage pour le bras CARVYKTI.

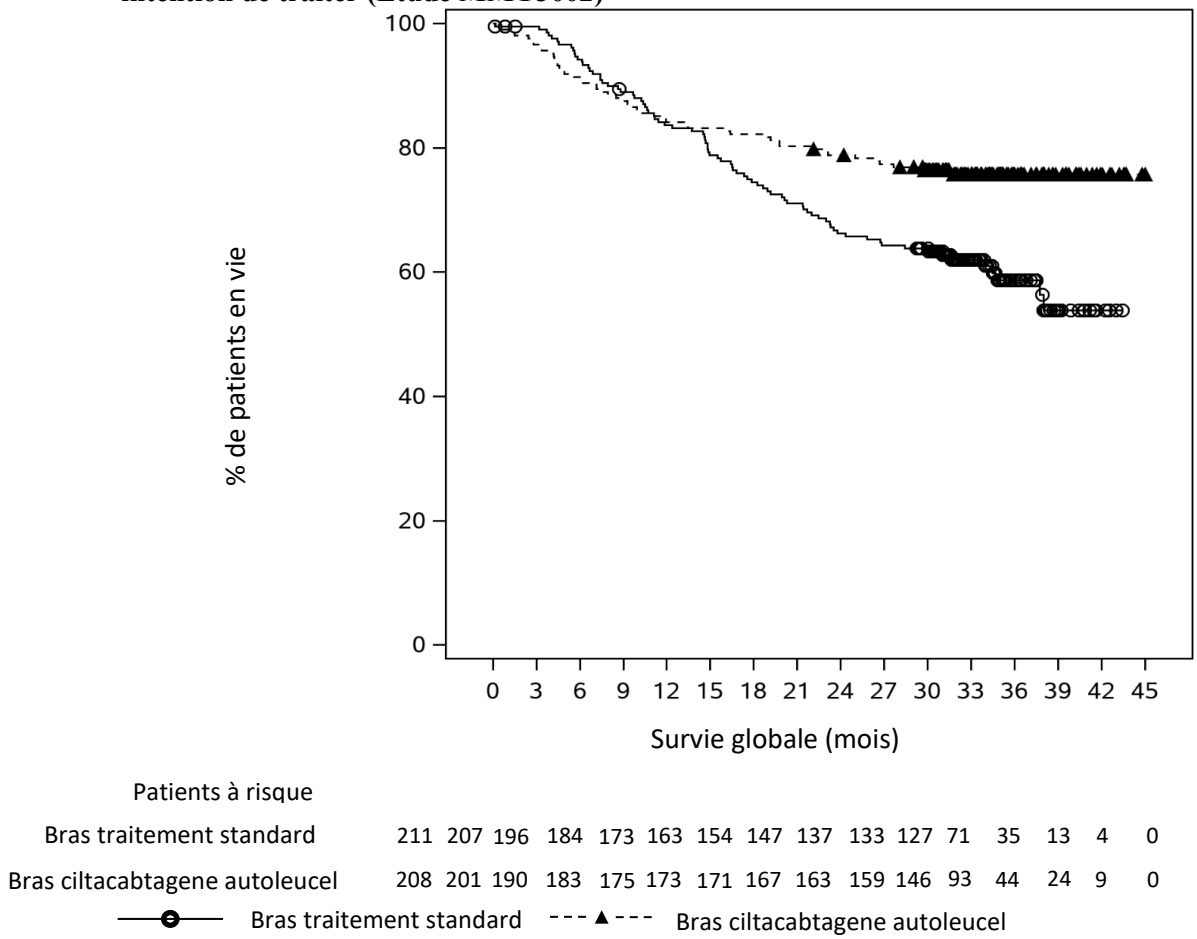
[i] Valeur-p basée sur le test du log-rank stratifié selon le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), le stade ISS (I, II, III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1 vs. 2 ou 3), tel que randomisé.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier des résultats mis à jour de la SSP ; population d'analyse en intention de traiter (Étude MMY3002)



Remarques : la SSP est basée sur la seconde analyse intermédiaire avec un suivi médian de 33,6 mois. La population d'analyse en intention de traiter comprend les patients randomisés dans l'étude.
Légende : Bras Traitement standard = PVd ou DPd ; Bras Ciltacabtagene autoleucel = Séquence comprenant une aphérèse, un traitement d'attente (PVd ou DPd), un protocole de conditionnement (cyclophosphamide et fludarabine) et une perfusion de cilta-cel.
Légende : PVd = pomalidomide-bortézomib-dexaméthasone ; DPd = daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier des résultats mis à jour de la SG ; population d'analyse en intention de traiter (Étude MMY3002)



Remarques : la SG est basée sur la seconde analyse intermédiaire avec un suivi médian de 33,6 mois. La population d'analyse en intention de traiter comprend les patients randomisés dans l'étude.
Légende : Bras Traitement standard = PVd ou DPd ; Bras Ciltacabtagene autoleucel = Séquence comprenant une aphérèse, un traitement d'attente (PVd ou DPd), un protocole de conditionnement (cyclophosphamide et fludarabine) et une perfusion de cilta-cel.
Légende : PVd = pomalidomide-bortézomib-dexaméthasone ; DPd = daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CARVYKTI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de CARVYKTI a été évaluée chez 97 patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans l'étude MMY2001 et recevant une perfusion unique de CARVYKTI à la dose médiane de 0,71 × 10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : 0,51 × 10^6 à 0,95 × 10^6 lymphocytes/kg).

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

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de CARVYKTI chez les patients atteints de myélome multiple

Paramètre	Résumé des statistiques	N = 97
C_{max} (copies/µg d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	48 692 (27 174), 97

t_{max} (jour)	Médiane (intervalle), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
$ASC_{0\text{-}28j}$ (copies*jour/µg d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	504 496 (385 380), 97
$ASC_{0\text{-}dernière}$ (copies*jour/µg d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	1 098 030 (1 387 010), 97
$ASC_{0\text{-}6m}$ (copies*jour/µg d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (jour)	Moyenne (ET), n	23,5 (24,2), 42
$t_{dernière}$ (jour)	Médiane (intervalle), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Après l'expansion cellulaire, la phase de persistance de CARVYKTI a été observée pour tous les patients. Au moment de l'analyse (n = 65), le temps médian pour que les niveaux de transgènes CAR dans le sang périphérique reviennent au niveau de référence avant la dose était d'environ 100 jours (intervalle : 28-365 jours) post-perfusion. La PK de CARVYKTI a été évaluée chez 176 patients adultes atteints de myélome multiple réfractaire au lénalidomide dans le cadre de l'étude MMY3002 et s'est révélée généralement cohérente avec celle de l'étude MMY2001.

Les expositions détectables à CARVYKTI dans la moelle osseuse indiquent une distribution de CARVYKTI de la circulation systémique vers la moelle osseuse. Comme pour les taux de transgènes sanguins, les taux de transgènes de la moelle osseuse ont diminué au fil du temps et ont présenté une grande variabilité interindividuelle.

Populations particulières
La pharmacocinétique de CARVYKTI (C_{max} et $ASC_{0\text{-}28j}$) n'a pas été impactée par l'âge (intervalle 27-78 ans, y compris chez les patients < 65 ans (n = 215 ; 64,8 %), 65-75 ans (n = 105 ; 31,6 %) et > 75 ans (n = 12 ; 3,6 %).

De même, la pharmacocinétique de CARVYKTI (C_{max} et $ASC_{0\text{-}28j}$) n'a pas été affectée par le sexe, le poids corporel et l'origine ethnique.

Insuffisance rénale
Aucune étude n'a été réalisée avec CARVYKTI chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La C_{max} et l'$ASC_{0\text{-}28j}$ de CARVYKTI chez les patients présentant une légère insuffisance rénale (60 mL/min ≤ clairance de la créatinine [ClCr] < 90 mL/min) ou une insuffisance rénale modérée (30 mL/min ≤ clairance de la créatinine < 60 mL/min) étaient similaires à celles des patients présentant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min).

Insuffisance hépatique
Aucune étude n'a été réalisée avec CARVYKTI chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La C_{max} et l'$ASC_{0\text{-}28j}$ de CARVYKTI étaient similaires chez les patients présentant une légère dysfonction hépatique [(bilirubine totale < la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase > LSN) ou (LSN < bilirubine totale ≤ 1,5 × LSN)] et chez les patients présentant une fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

CARVYKTI se compose de cellules T humaines modifiées ; par conséquent, il n'y a pas de modèle d'essais *in vitro*, de modèles *ex vivo* ou de modèles *in vivo* pouvant traiter avec précision les caractéristiques toxicologiques du produit humain. Ainsi, les études toxicologiques traditionnelles utilisées pour le développement des médicaments n'ont pas été effectuées.

Carcinogénicité et mutagénicité
Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée.

Le risque de mutagenèse insertionnelle survenant lors de la fabrication de CARVYKTI après transduction de lymphocytes T humains autologues avec un vecteur lentiviral (LV) intégrateur a été évalué en examinant le schéma d'intégration du vecteur dans CARVYKTI avant perfusion. Cette

analyse du site d'insertion génomique a été réalisée sur des produits CARVYKTI issus de 7 échantillons provenant de 6 patients atteints de myélome multiple et de 3 échantillons provenant de 3 donneurs sains. Il n'y avait aucune preuve d'intégration préférentielle près des gènes concernés.

Toxicité pour la reproduction
Aucune étude animale sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec CARVYKTI.
Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de CARVYKTI sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor CS5 (contient du diméthylsulfoxyde)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

9 mois.

Une fois décongelé : au maximum 2 heures et 30 minutes à température ambiante (20 °C à 25 °C). CARVYKTI doit être administré immédiatement après décongélation et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

CARVYKTI doit être stocké et transporté en phase vapeur d'azote liquide (≤ - 120°C) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de s'assurer que les cellules viables soient disponibles pour l'administration au patient.
Le médicament décongelé ne doit pas être agité, recongelé ou réfrigéré.

Conserver la poche de perfusion dans la cassette cryogénique en aluminium.
Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Poche de perfusion de 30 ou 70 mL en éthylène-acétate de vinyle (EVA) avec tube d'addition scellé et deux ports de piquage disponibles contenant soit 30 mL (poche de 50 mL) ou 70 mL (poche de 250 mL) de dispersion cellulaire.
Chaque poche de perfusion est emballée dans une cassette cryogénique en aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

CARVYKTI ne doit pas être irradié car l'irradiation pourrait entraîner l'inactivation du médicament.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
CARVYKTI doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent CARVYKTI doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, des vêtements de protection et

protection des yeux) pour éviter la transmission éventuelle de maladies infectieuses.
CARVYKTI doit rester en permanence à une température ≤ -120 °C, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour la perfusion.

Préparation avant perfusion
Le moment de la décongélation et de la perfusion de CARVYKTI doit être coordonné ; l'heure de la perfusion doit être confirmée à l'avance et l'heure de début de la décongélation doit être ajustée de façon à ce que CARVYKTI soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Une fois décongelé, le médicament doit être administré immédiatement et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes.

- Avant la préparation de CARVYKTI, l'identité du patient doit être confirmée en faisant correspondre l'identité du patient avec les identifiants du patient sur la cassette cryogénique de CARVYKTI et la fiche d'informations du lot patient. La poche de perfusion CARVYKTI ne doit pas être retirée de la cassette cryogénique si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois l'identité du patient confirmée, la poche de perfusion CARVYKTI peut être retirée de la cassette cryogénique.
- Avant et après la décongélation, la poche de perfusion doit être inspectée pour vérifier l'absence de dommages au niveau de l'intégrité du contenant, comme des cassures ou des fissures. Ne pas administrer si la poche est endommagée et contacter **Janssen-Cilag International NV**.

Décongélation
- La poche de perfusion doit être placée dans un sac en plastique scellable avant la décongélation.
- CARVYKTI doit être décongelé à 37 °C ± 2 °C à l'aide d'un bain-marie ou d'un dispositif de décongélation à sec jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion. Le temps total entre le début de la décongélation et la fin de la décongélation ne doit pas dépasser 15 minutes.
- La poche de perfusion doit être retirée du sac plastique scellable et essuyée. Le contenu de la poche de perfusion doit être mélangé doucement pour disperser les agrégats de matériel cellulaire. Si des agrégats cellulaires visibles subsistent, il faut continuer à mélanger doucement le contenu de la poche. Les petits agrégats cellulaires doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement. CARVYKTI ne doit pas être pré-filtré dans un autre récipient, lavé, essoré et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.
- Une fois décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé ni réfrigéré.

Administration
- CARVYKTI est uniquement destiné à un usage autologue.
- Avant la perfusion et pendant la période de rétablissement, s'assurer que le tocilizumab et l'équipement d'urgence sont disponibles pour être utilisés.
- Confirmer l'identité du patient à l'aide des identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion CARVYKTI et la fiche d'informations du lot patient. Ne pas perfuser CARVYKTI si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois décongelé, le contenu entier de la poche CARVYKTI doit être administré par perfusion intraveineuse dans un délai de 2 heures et 30 minutes à température ambiante (20 °C à 25 °C), à l'aide de perfuseurs équipés d'un filtre ou transfuseur. La perfusion dure généralement moins de 60 minutes.
- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion de CARVYKTI pour disperser les agrégats cellulaires.
- Une fois que tout le contenu de la poche de produit a été perfusé, rincer la tubulure, y compris le filtre, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que tout le médicament a été administré.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament
Les médicaments non utilisés et les déchets ayant été en contact avec CARVYKTI (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle
En cas d'exposition accidentelle, les procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine doivent être suivies. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec CARVYKTI doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1648/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 mai 2022
Date du dernier renouvellement : 11 mars 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

15/10/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu