

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

Pr**CARVYKTI**[®]

ciltacabtagène autoleucel

Suspension cellulaire dans un sac de perfusion, 0,5-1,0 x 10⁶ lymphocytes T viables porteurs du récepteur antigénique chimérique (CAR-positifs) par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 1 x 10⁸ lymphocytes T viables CAR-positifs, pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Autre antinéoplasique (code ATC : L01XL05)

CARVYKTI[®], indiqué pour :

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

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

CARVYKTI[®], indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, qui ont reçu entre une à trois lignes de traitement antérieures, y compris un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

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

Date de l'autorisation initiale :
9 février 2023

Date de révision :
19 juillet 2024

Numéro de contrôle : 277017

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

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

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

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|---|---------|
| 1 Indications | 07/2024 |
| 4 Posologie et administration | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, Généralités | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et mutagenèse | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux | 07/2024 |
| 7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées | 07/2024 |

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 3 |
| TABLE DES MATIÈRES | 3 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 5 |
| 1 INDICATIONS | 5 |
| 1.1 Pédiatrie | 5 |
| 1.2 Gériatrie..... | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.4 Administration..... | 7 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 9 |
| 5 SURDOSAGE | 9 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 9 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 19 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 19 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 20 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 7.1.3 | Enfants et adolescents..... | 20 |
| 7.1.4 | Personnes âgées..... | 20 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES | 21 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables..... | 21 |
| 8.2 | Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 25 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 30 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives..... | 32 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 34 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 34 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 35 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 35 |
| 10.1 | Mode d'action | 35 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 35 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 35 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 37 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 37 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | | 38 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 38 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 39 |
| 14.1 | Études cliniques par indication..... | 39 |
| | Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures..... | 39 |
| | Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures | 43 |
| 14.3 | Immunogénicité | 45 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 45 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 46 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S | | 47 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

Parmi les 97 patients de l'étude MMY2001 qui ont reçu Carvykti, 28 % étaient âgés de 65 à 75 ans et 8 %, de plus de 75 ans. Parmi les 208 patients du groupe Carvykti de l'étude MMY3002, 38 % étaient âgés de 65 à 75 ans et 2 %, de plus de 75 ans. Les données de l'étude MMY3002 font état de différences quant à l'innocuité clinique entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

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

PRÉCAUTIONS).

Des cas de **toxicité neurologique (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices [ICANS; *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*], parkinsonisme, syndrome de Guillain-Barré et autres toxicités neurologiques)**, y compris des réactions mortelles ou menaçant le pronostic vital, sont survenus chez des patients recevant Carvykti, dont certains avant l'apparition d'un SLC, en même temps qu'un SLC, après la résolution d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Surveiller l'apparition de toxicités neurologiques après un traitement par Carvykti. Administrer des soins de soutien et/ou des corticostéroïdes au besoin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

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

4.4 Administration

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

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

Préparation du patient pour la perfusion de Carvykti

Confirmer la disponibilité de Carvykti avant de commencer la lymphodéplétion.

Chimiothérapie lymphodéplétive

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

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

Évaluation clinique avant la perfusion de Carvykti

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

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

Prémédication

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

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

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

Préparation de Carvykti pour la perfusion

Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser. Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion de Carvykti. Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et ajuster l'heure de début de la décongélation afin que Carvykti soit disponible pour la perfusion lorsque le patient sera prêt.

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

Surveillance après la perfusion

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

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

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Tableau 1 : Forme pharmaceutique, concentration, composition et conditionnement

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

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

établissements de santé certifiés doivent s'assurer que les professionnels de la santé qui prescrivent, dispensent et administrent Carvykti sont formés à la prise en charge du SLC et des toxicités neurologiques.

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

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

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

Les médecins qui envisagent de prescrire Carvykti doivent évaluer l'impact de la progression rapide de la maladie sur la capacité des patients à recevoir une perfusion de lymphocytes T CAR. Certains patients peuvent ne tirer aucun bénéfice du traitement par CARVYKTI en raison d'un risque potentiellement accru de décès prématuré si la maladie progresse rapidement pendant le traitement de transition.

Cancérogenèse et mutagenèse

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs hématologiques malignes secondaires peuvent se développer chez les patients traités par Carvykti.

Des cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë, y compris des cas dont l'issue a été fatale, sont survenus chez des patients après la perfusion de Carvykti. Des tumeurs myéloïdes ont été observées chez 8,2 % (8/97) des patients de l'étude MMY2001 et 1,0 % (2/196) des patients de l'étude MMY3002.

Des tumeurs touchant les lymphocytes T se sont formées après une immunothérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés. Ces tumeurs peuvent apparaître dans les premières semaines qui suivent la perfusion. Des lymphomes T, y compris des tumeurs CAR-positives, sont survenus chez des patients après une perfusion de Carvykti.

Il faut donc surveiller la survenue de tumeurs malignes secondaires chez ces patients. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire, contacter le fabricant pour signaler la tumeur et obtenir des directives sur les échantillons à prélever chez les patients aux fins d'analyse d'une tumeur maligne secondaire qui s'est développée à partir des lymphocytes T. Chez les patients présentant une infection par le VIH, contacter le fabricant pour obtenir des directives sur l'analyse de tous les types de tumeurs malignes secondaires, y compris celles qui ne se sont pas développées à partir des lymphocytes T.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison des effets indésirables neurologiques potentiels, les patients recevant Carvykti présentent un risque d'altération ou de diminution de la conscience ou de la coordination au cours des 8 semaines qui suivent la perfusion de Carvykti. Aviser les patients de s'abstenir de conduire et d'éviter les tâches ou les activités dangereuses, comme l'utilisation de machinerie

lourde ou potentiellement dangereuse, pendant cette période initiale et en cas d'apparition nouvelle de tout symptôme neurologique.

Système sanguin et lymphatique

Cytopénies prolongées et récurrentes

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

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

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

Système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines

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

Dans l'étude MMY2001, presque tous les patients ont présenté un SLC après la perfusion de Carvykti, et la majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti (jour 1) et l'apparition du SLC était de 7 jours (intervalle de 1 à 12 jours). Chez environ 90 % des patients, le temps d'apparition du SLC était de 3 jours après la perfusion de Carvykti.

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

Dans l'étude MMY3002, 151 des 196 patients (77 %) ont présenté un SLC après la perfusion de Carvykti, et la majorité des cas étaient de grade 1 ou 2 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti (jour 1) et l'apparition du SLC était de 8 jours (intervalle de 1 à 23 jours). Dans tous les cas, la durée du SLC a été de 1 à 17 jours (durée médiane de 3 jours). Elle était de 7 jours ou moins chez 89 % des patients.

Les signes et symptômes cliniques du SLC peuvent comprendre, sans s'y limiter, la fièvre (avec ou sans frissons), les frissons, l'hypotension, l'hypoxie et l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Les complications potentiellement mortelles du SLC peuvent comprendre dysfonction cardiaque, toxicité neurologique et lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH). Les patients atteints de LH peuvent présenter un risque accru de saignement sévère. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler

tout signe ou symptôme de ces événements, y compris la fièvre. Les facteurs de risque d'un SLC sévère comprennent une forte charge tumorale avant la perfusion, une infection active et l'apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures de traitement symptomatique.

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

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

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

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

Prise en charge du syndrome de libération de cytokines

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

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

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

- tout anticonvulsivant, en fonction de la toxicité neurologique, conformément aux directives du Tableau 3.

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

| Grade du SLC ^a | Tocilizumab ^b | Corticostéroïdes ^f |
|--|--|--|
| Grade 1 Température ≥ 38°C ^c | On peut envisager d'administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.) en 1 heure (sans dépasser 800 mg) | Sans objet |
| Grade 2 Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. Température ≥ 38°C ^c avec : Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à l'aide d'une canule ^e ou par nébulisation à jet dirigé ou Toxicité organique de grade 2 | Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. en 1 heure (sans dépasser 800 mg). À répéter toutes les 8 heures, au besoin, en l'absence de réponse à un maximum de 1 litre de liquides administrés par voie i.v. ou à l'intensification de l'oxygénothérapie. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures). Après l'administration de 2 doses de tocilizumab, envisager d'utiliser d'autres anticytokines ^d . Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total. | Envisager l'administration de méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie i.v. 2 fois par jour ou de dexaméthasone (p. ex., à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). |
| Grade 3 Symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention. Température ≥ 38°C ^c avec : Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine et/ou Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie requise à l'aide d'une canule nasale à débit élevé ^d , d'un masque, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi ou Toxicité organique de grade 3 ou transaminite de grade 4. | Administrer du tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg). À répéter toutes les 8 heures, au besoin, en l'absence de réponse à un maximum de 1 litre de liquides administrés par voie i.v. ou à l'intensification de l'oxygénothérapie. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose de dexaméthasone (à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide continue, passer à la méthylprednisolone à 2 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 heures. Après l'administration de 2 doses de tocilizumab, envisager d'utiliser d'autres anticytokines ^d . Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses | Administrer de la méthylprednisolone à raison de 1 mg/kg par voie i.v. 2 fois par jour ou de la dexaméthasone (p. ex., à 10 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). |

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude MMY2001, un cas de LH/SAM mortel est survenu à la suite d'un traitement par Carvykti. Le cas de LH avait été précédé par un SLC prolongé d'une durée de 97 jours. Les manifestations de LH/SAM comprennent l'hypotension, l'hypoxie accompagnée d'une lésion alvéolaire diffuse, la coagulopathie, la cytopénie et la défaillance multiviscérale, notamment le dysfonctionnement rénal.

Dans l'étude MMY3002, un patient atteint de LH/SAM de grade 4 (dont l'état s'est aggravé lors du traitement de transition et qui a reçu par la suite un traitement par Carvykti) a présenté un saignement intracérébral et gastro-intestinal mortel résultant d'une coagulopathie et d'une thrombopénie 12 jours après le traitement. La LH est une affection menaçant le pronostic vital associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas reconnue et traitée promptement.

Infections

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

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

Les patients traités par Carvykti peuvent présenter un risque accru de COVID-19 sévère ou mortelle. Il convient d'expliquer aux patients l'importance des mesures de prévention.

Réactivation virale

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

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

Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant Carvykti.

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

Vaccins vivants

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

Surveillance et examens de laboratoire

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

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

Système nerveux

Des cas de toxicité neurologique surviennent fréquemment après un traitement par Carvykti; ces cas peuvent être sévères, menacer le pronostic vital ou être mortels (voir [8 EFFETS](#)

INDÉSIRABLES). Les toxicités neurologiques comprenaient les suivants : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme, syndrome de Guillain-Barré, neuropathies périphériques et paralysie des nerfs crâniens. On doit expliquer aux patients ce que sont les signes et symptômes de toxicité neurologique et les informer de l'apparition retardée de certaines toxicités neurologiques. Il faut également leur dire de consulter immédiatement un médecin à des fins d'évaluation et de prise en charge s'ils observent, à tout moment, tout signe ou symptôme de ces toxicités neurologiques.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

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

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

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

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

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

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

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

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

| Grade de l'ICANS ^a | Corticostéroïdes |
|---|--|
| Grade 1 Score ICE 7 à 9 ^b ou encore, diminution du niveau de conscience : | Envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone ^c par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures pendant 2 à 3 jours. Envisager l'administration d'anticonvulsivants non |

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

| | |
|---|---|
| <p>œdème cérébral^d, avec signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie • posture décérébrée ou décortiquée • paralysie du nerf crânien VI • œdème papillaire • triade de Cushing | <p>clinique) et envisager une consultation en neurologie et/ou en neurochirurgie.</p> |
|---|---|

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

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

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

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

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

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

Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme

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

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

Syndrome de Guillain-Barré

Un cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) dont l'issue a été fatale a été signalé après un traitement par Carvykti dans le cadre d'une autre étude en cours. Les symptômes signalés

comprennent ceux correspondant à la variante de Miller-Fisher du SGB, la faiblesse motrice, les troubles de l'élocution et la polyradiculonévrite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Neuropathie périphérique

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

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

Paralysie des nerfs crâniens

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

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• **Fertilité**

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

Sensibilité et résistance

Hypersensibilité

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de Carvykti chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité de Carvykti sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal. On ignore si Carvykti peut être transmis de la mère au fœtus et provoquer une toxicité fœtale. Par conséquent, Carvykti n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou les femmes en mesure de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive. On doit aviser les femmes enceintes qu'il pourrait y avoir des risques pour le

foetus. La grossesse après le traitement par Carvykti doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

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

Test de grossesse

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

Contraception

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

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

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants et adolescents

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi les 97 patients de l'étude MMY2001 qui ont reçu Carvykti, 27 (28 %) étaient âgés de 65 à 75 ans et 8 (8 %), de plus de 75 ans. Parmi les 208 patients du groupe Carvykti de l'étude MMY3002, 78 (38 %) avaient de 65 à 75 ans et 4 (2 %), plus de 75 ans. Parmi les 118 patients du groupe Carvykti de l'étude MMY3002 qui avaient moins de 65 ans, 16,9 % (20/118) et 3,4 % (4/118) ont présenté des toxicités neurologiques tous grades confondus et de grade 3 et plus, respectivement. Parmi les 78 patients du groupe Carvykti qui avaient 65 ans et plus, 33,3 % (26/78) et 6,4 % (5/78) ont présenté des toxicités neurologiques tous grades confondus et de grade 3 et plus, respectivement. L'étude comptait trop peu de patients âgés de plus de 75 ans pour permettre d'évaluer des différences d'importance clinique chez ces patients âgés, comparativement aux patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de Carvykti a été évaluée chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont reçu une perfusion de Carvykti dans le cadre de deux essais cliniques ouverts : l'étude MMY2001 de phase I b/II à un seul groupe (N = 97), avec une durée médiane de suivi de 27,7 mois, et l'étude MMY3002 de phase III (N = 196), avec une durée médiane de suivi de 15,9 mois.

Les effets indésirables non mesurés en laboratoire les plus fréquents de Carvykti ($\geq 20\%$) dans l'étude MMY2001 étaient la pyrexie, le SLC, l'hypogammaglobulinémie, l'hypotension, la douleur musculosquelettique, la fatigue, les infections (pathogène non précisé), la toux, les frissons, la diarrhée, les nausées, l'encéphalopathie, la diminution de l'appétit, l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la tachycardie, les étourdissements, la dyspnée, l'œdème, l'infection virale, la coagulopathie, la constipation et les vomissements. Les effets indésirables de grade 3 ou plus non mesurés en laboratoire les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans l'étude MMY2001 étaient les infections (pathogène non précisé), la pneumonie et l'hypotension.

Dans l'étude MMY2001, des effets indésirables graves ont été signalés chez 54 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents signalés chez 5 % des patients ou plus étaient le SLC (21 %), les infections (pathogène non précisé; 16 %), l'encéphalopathie (10 %), la pneumonie (8 %), le sepsis (7 %) et l'infection virale (6 %).

Les effets indésirables non mesurés en laboratoire les plus fréquents de Carvykti ($\geq 20\%$) dans l'étude MMY3002 étaient la pyrexie, le SLC, l'hypogammaglobulinémie, la douleur musculosquelettique, la diarrhée, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées, l'hypotension, l'infection virale et les nausées. Aucun effet indésirable de grade 3 ou plus n'a été signalé chez 10 % ou plus des patients.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 36 % des patients de l'étude MMY3002. Les effets indésirables graves les plus fréquents signalés chez 5 % des patients ou plus étaient la pneumonie (10 %), le SLC (7 %), les infections virales (6 %) et la paralysie des nerfs crâniens (5 %).

Syndrome de libération de cytokines

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

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

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), un SLC a été signalé chez 77 % des patients (n = 151); 73 % (n = 144) des cas étaient de grade 1 ou 2, et 4 % (n = 7) étaient de grade 3 ou 4. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients (n = 148) se sont rétablis du SLC. La durée médiane du SLC était de 3 jours (intervalle de 1 à 17 jours). Les signes ou symptômes les plus fréquents ($\geq 10\%$) associés au SLC étaient la pyrexie (77 %), l'hypotension (21 %) et l'hypoxie (11 %).

Toxicités neurologiques

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), des cas de toxicité neurologique ont été observés chez 22 % (n = 21) des patients, dont 9 % (n = 9) étaient de grade 3 ou 4 et 2 %, de grade 5 (n = 2; 1 cas attribué à un ICANS, 1 cas attribué à une neurotoxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme). De plus, trois patients ont connu une issue fatale et présentaient une toxicité neurologique au moment du décès; deux décès ont été attribués à une infection chez des patients présentant en même temps des signes et symptômes de parkinsonisme (voir la section *Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme*), et un décès a été causé par une insuffisance respiratoire.

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), des cas de toxicité neurologique ont été observés chez 24 % (n = 46) des patients, dont 4 % (n = 7) étaient de grade 3 ou 4.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)

Dans l'étude MMY2001, des cas d'ICANS sont survenus chez 18 % des patients (n = 17), dont des cas de grade 3 ou de grade 4 chez 2 % des patients (n = 2) et de grade 5 chez 1 % (n = 1) des patients. Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti et la première apparition de l'ICANS était de 8,0 jours (intervalle : 3 à 12 jours, sauf pour 1 patient où le délai a été de 26 jours) et la durée médiane était de 4 jours (intervalle : 1 à 12 jours, sauf pour 1 patient, qui est décédé au jour 40 à la suite d'un ICANS).

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), des cas d'ICANS sont survenus chez 8 % (n = 15) des patients recevant Carvykti, dont des cas de grade 3 chez 1 % des patients (n = 2). Le temps médian écoulé entre la perfusion de Carvykti et la première apparition de l'ICANS était de 9 jours (intervalle : 2 à 15 jours). L'ICANS s'est résorbé chez 14 patients (93 %), et la durée médiane était de 2 jours (intervalle : 1 à 6 jours).

Toxicité motrice et neurocognitive accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme

Parmi les 21 patients de l'étude MMY2001 (N = 97) ayant présenté une neurotoxicité, six (6 %) patients de sexe masculin présentaient une toxicité neurologique accompagnée de plusieurs signes et symptômes de parkinsonisme, distincts de l'ICANS. Les grades de toxicité maximale du parkinsonisme étaient les suivants : grade 2 (n = 1) et grade 3 (n = 5). Le délai médian de l'apparition du parkinsonisme était de 64 jours (intervalle : 14 à 914 jours) suivant la perfusion de Carvykti. Un patient est décédé (grade 3) d'une toxicité neurologique accompagnée de parkinsonisme, 247 jours après l'administration de Carvykti, et deux patients (grades 2 et 3) présentant un parkinsonisme sont morts de causes infectieuses, 162 et 119 jours après l'administration de Carvykti. Un patient s'est rétabli (grade 3). Chez les deux autres patients (grade 3), les symptômes du parkinsonisme ont persisté jusqu'à 996 jours après l'administration de Carvykti. Les six patients avaient eu des antécédents de SLC (n = 5 de grade 2; n = 1 de grade 3), tandis que quatre patients sur six avaient eu des antécédents d'ICANS (n = 4 de grade 1).

Parmi les 46 patients de l'étude MMY3002 (N = 196) ayant présenté une neurotoxicité, deux patients présentaient une toxicité neurologique accompagnée de signes et symptômes de parkinsonisme. Le grade de toxicité maximale du parkinsonisme était de 2. L'apparition du parkinsonisme était survenue 16 et 85 jours après la perfusion de Carvykti. Les symptômes du parkinsonisme ont persisté jusqu'à 294 jours après l'administration de Carvykti. Les deux patients avaient des antécédents de SLC (n = 1 de grade 1; n = 1 de grade 2).

Neuropathie périphérique

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), 7 % des patients (n = 7) ont présenté une neuropathie périphérique se manifestant par une neuropathie sensorielle, motrice ou sensorimotrice. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 66 jours (intervalle : 4 à 914 jours), la durée médiane des neuropathies périphériques était de 138 jours (intervalle : 2 à 692 jours), incluant les patients dont la neuropathie était toujours en cours. Parmi ces 7 patients, 2 ont présenté une neuropathie périphérique de grade 3 (1 cas s'est résorbé sans traitement signalé et l'autre s'est amélioré après un traitement par la dexaméthasone); les 5 autres ont présenté une neuropathie périphérique de grade inférieur ou égale à 2, qui s'est résorbée sans traitement signalé chez 2 patients et qui était toujours en cours chez les 3 autres patients.

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), 7 % des patients (n = 14) ont présenté une neuropathie périphérique. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 51 jours (intervalle : 1 à 189 jours). La durée médiane des neuropathies périphériques était de 168 jours (intervalle : 1 à 503 jours), y compris chez les patients dont la neuropathie était en cours. Parmi ces 14 patients, 1 patient a présenté une neuropathie périphérique de grade 3 qui était en cours, et 9 patients ont présenté une neuropathie qui s'est résorbée.

Paralysie des nerfs crâniens

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

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), 9 % des patients (n = 17) ont présenté des paralysies des nerfs crâniens. Le délai médian d'apparition était de 21 jours (intervalle : 17 à 60 jours) après la perfusion de Carvykti. Parmi ces 17 patients, 14 se sont rétablis. Le délai médian jusqu'à la résolution était de 61 jours (intervalle : 15 à 209 jours) après l'apparition des symptômes.

Cytopénie prolongée et récurrente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients traités.

Dans l'étude MMY3002 (N = 196), les cas de cytopénie de grade 3 ou 4 au jour 1 suivant l'administration de la dose, qui n'ont pas régressé au grade 2 ou moins au jour 30 après la perfusion de Carvykti, comprenaient la lymphopénie (n = 59; 30 %), la thrombopénie (n = 58; 30 %), la neutropénie (n = 51; 26 %) et l'anémie (n = 6; 3 %). Soixante jours après la perfusion de Carvykti, 46 (24 %), 32 (16 %), 9 (5 %) et 8 (4 %) des patients ont présenté respectivement une neutropénie, une lymphopénie, une anémie et une thrombopénie de grade 3 ou 4 après le rétablissement initial de leur cytopénie de grade 3 ou 4.

Infections

Des infections sont survenues chez 56 patients (58 %) dans l'étude MMY2001 (N = 97); 20 (21 %) ont présenté des infections de grade 3 ou 4, et des infections mortelles sont survenues chez 3 patients (3 %), soit un abcès pulmonaire, un sepsis et un choc septique. Les infections de grade 3 ou plus signalées le plus souvent (≥ 5 %) étaient la pneumonie et le sepsis. Une neutropénie fébrile a été observée chez 10 % des patients, dont 4 % ont présenté une neutropénie fébrile grave. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des conseils sur la surveillance et la prise en charge.

Des infections sont survenues chez 111 patients (57 %) du groupe Carvykti de l'étude MMY3002 (N = 196). Trente-cinq patients (18 %) ont présenté des infections de grade 3 ou 4, et 12 patients (6 %) ont présenté des infections mortelles (dont une pneumonie, une pneumonie à COVID-19 et un sepsis). Les infections de grade 3 ou plus signalées le plus fréquemment (≥ 2 %) étaient la pneumonie et la pneumonie à COVID-19.

Hypogammaglobulinémie

Dans l'étude MMY2001 (N = 97), une hypogammaglobulinémie a été signalée chez 12 % des patients, dont 2 % présentaient une hypogammaglobulinémie de grade 3 ou 4; chez 92 % des patients (89/97) traités par Carvykti, les taux d'IgG mesurés en laboratoire sont passés sous la valeur de 500 mg/dL après la perfusion. L'hypogammaglobulinémie en tant qu'effet indésirable ou selon un taux d'IgG mesuré en laboratoire inférieur à 500 mg/dL après une perfusion de Carvykti s'est produite chez 93 % des patients (90/97). Au total, 38 % des patients ont reçu des

immunoglobulines intraveineuses après la perfusion de Carvykti, soit pour prendre en charge une réaction indésirable soit en prophylaxie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour obtenir des conseils sur la surveillance et la prise en charge.

Dans l'étude MMY3002, une hypogammaglobulinémie a été signalée chez 95 patients (49 %), dont 16 (8 %) présentaient une hypogammaglobulinémie de grade 3. Chez 182 des patients (93 %) traités par Carvykti, les taux d'IgG mesurés en laboratoire sont passés sous la valeur de 500 mg/dL après la perfusion. Au total, 69 % des patients (n = 136) ont reçu des immunoglobulines intraveineuses après la perfusion de Carvykti, soit pour la prise en charge d'un effet indésirable, soit en prophylaxie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY3002

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés durant l'étude MMY3002 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 5 : Effets indésirables (≥ 10 %) chez les patients atteints de myélome multiple dans l'étude MMY3002

| | Effet indésirable | Carvykti (n = 196) | | PVd/DPd (n = 208) | |
|--|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | | Tous les grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) | Tous les grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée ¹ | 56 (29) | 6 (3) | 56 (27) | 5 (2) |
| | Nausée | 39 (20) | 0 | 38 (18) | 2 (1) |
| | Constipation | 21 (11) | 0 | 44 (21) | 2 (1) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | 153 (78) | 12 (6) | 33 (16) | 2 (1) |
| | Fatigue ² | 57 (29) | 5 (3) | 104 (50) | 7 (3) |
| | Œdème ³ | 22 (11) | 1 (1) | 42 (20) | 2 (1) |
| Affections du système immunitaire | Syndrome de libération de cytokines | 151 (77) | 7 (4) | 1 (<1) | 0 |
| | Hypogammaglobulinémie | 92 (47) | 16 (8) | 13 (6) | 1 (<1) |
| Infections et infestations | Infection des voies respiratoires supérieures ⁴ | 48 (24) | 2 (1) | 83 (40) | 10 (5) |
| | Infection virale ⁵ | 46 (23) | 8 (4) | 64 (31) | 12 (6) |

| | | | | | |
|---|--|---------|--------|---------|---------|
| | Infection bactérienne ⁶ | 31 (16) | 13 (7) | 36 (17) | 9 (4) |
| | Pneumonie ⁷ | 29 (15) | 18 (9) | 38 (18) | 23 (11) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | 20 (10) | 1 (1) | 11 (5) | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Douleur musculosquelettique ⁸ | 67 (34) | 4 (2) | 98 (47) | 9 (4) |
| Affections du système nerveux | Céphalée ⁹ | 47 (24) | 0 | 28 (13) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux ¹⁰ | 30 (15) | 0 | 38 (18) | 0 |
| | Hypoxie | 23 (12) | 6 (3) | 2 (1) | 2 (1) |
| Affections vasculaires | Hypotension ¹¹ | 48 (24) | 8 (4) | 6 (3) | 0 |

Les effets indésirables sont déclarés à l'aide de la version 25.0 du MedDRA.

¹ La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.

² La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.

³ L'œdème comprend l'œdème du visage, la rétention liquidienne, l'œdème généralisé, l'hypervolémie, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème périphérique, le leucœdème buccal, le gonflement périphérique, l'œdème pharyngé, l'œdème cutané, la tuméfaction et le gonflement du visage.

⁴ L'infection des voies respiratoires supérieures comprend la bronchite, la laryngite, la congestion nasale, la rhinopharyngite, la pharyngite, la pharyngoamygdalite, l'infection des voies respiratoires, la rhinite, la rhinorrhée, l'infection à Rhinovirus, la sinusite, l'amygdalite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la pharyngite virale.

⁵ L'infection virale comprend l'infection à adénovirus, la COVID-19 asymptomatique, la bronchite virale, la COVID-19, la colite à cytomégalovirus, l'infection à cytomégalovirus, la réactivation d'une infection à cytomégalovirus, la virémie à cytomégalovirus, la réactivation de l'hépatite B, l'herpès ophtalmique, la réactivation d'herpès, l'infection à herpèsvirus, le zona, la grippe, l'infection à JC, la lymphadénite virale, l'infection à métapneumovirus, l'infection à norovirus, l'herpès buccal, l'infection à virus para-influenza, l'infection à parvovirus B19, l'infection à parvovirus, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, l'infection par virus respiratoire syncytial, l'infection respiratoire virale et l'infection à rotavirus.

⁶ L'infection bactérienne comprend l'abcès anal, la péricardite bactérienne, l'infection par *Bordetella*, la bronchite bactérienne, l'infection à *Campylobacter*, l'infection au site du cathéter, la cellulite, le chalazion, l'infection à *Citrobacter*, la colite à *Clostridium difficile*, l'infection liée à un dispositif, l'endophtalmie, l'érysipèle, l'infection à *Escherichia*, l'infection de l'œil, la gingivite, l'infection à *Haemophilus*, l'orgelet, l'impétigo, le kyste dermique infecté, l'infection, l'angine de Ludwig, la mastite, l'infection unguéale, l'infection buccale, la péricondrite, l'infection postintervention, la prostatite, le pustule, la pyélonéphrite aiguë, l'infection bactérienne de l'appareil respiratoire, la salmonellose, l'infection cutanée, l'infection staphylococcique, la surinfection bactérienne, l'abcès dentaire, l'infection dentaire, l'infection au site d'accès vasculaire et l'infection d'un dispositif vasculaire.

⁷ La pneumonie comprend l'aspergillose bronchopulmonaire, la pneumonie à COVID-19, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'infection virale des voies respiratoires inférieures, la pneumonie à métapneumovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la pneumonie, la pneumonie à *Haemophilus*, la pneumonie à légionelles, la pneumonie à *Moraxella*, la pneumonie à virus para-influenza, la pneumonie à pneumocoque, la pneumonie à *Pseudomonas*, la pneumonie à virus respiratoire syncytial, la pneumonie staphylococcique et la pneumonie streptococcique.

⁸ La douleur musculosquelettique comprend l'arthralgie, la dorsalgie, la contusion osseuse, la douleur osseuse, la bursite, la gêne dans un membre, le claquage de muscle, la douleur musculosquelettique du thorax, la douleur musculosquelettique, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la myosite, la cervicalgie, la douleur

thoracique non cardiaque, l'arthrose, les extrémités douloureuses, la fasciite plantaire, le syndrome de la coiffe des rotateurs, la douleur rachidienne, le syndrome de l'articulation temporomandibulaire et la tendinite.

⁹ La céphalée comprend la céphalée et la céphalée de tension.

¹⁰ La toux comprend la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies respiratoires supérieures.

¹¹ L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.

Parmi les 196 patients de l'étude MMY3002, 20 patients présentant une maladie à plus haut risque ont vu leur état s'aggraver tôt et rapidement durant le traitement de transition avant la perfusion de Carvykti et ont reçu par la suite un traitement par Carvykti (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Chez ces patients, une toxicité motrice et neurocognitive d'intensité légère a été signalée chez un patient (5 %) (grade 1 ou 2). Les cas de SLC de grade 3 et 4 ont été signalés à un taux plus élevé (25 %), y compris des cas de SLC accompagné de LH (10 %) ou de coagulation intravasculaire disséminée (10 %). Les cas d'ICANS ont été signalés à un taux plus élevé (35 %) et étaient plus graves (10 %) (grade 3). Cinq patients sont décédés d'événements mortels associés à Carvykti (2 patients sont décédés d'un saignement résultant d'une LH ou d'une coagulation intravasculaire disséminée et trois, d'infections mortelles).

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY2001

Le tableau des effets indésirables ci-dessous est présenté pour 97 patients de l'étude MMY2001 avec une durée médiane du suivi de 18 mois (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le profil d'innocuité de Carvykti observé durant l'étude MMY2001 après un suivi médian de 27,7 mois concordait généralement avec celui observé après un suivi médian de 18 mois.

Tableau 6 : Effets indésirables (≥ 10 %) chez les patients atteints de myélome multiple de l'étude MMY2001 (N = 97)

| | Effet indésirable | Incidence, n (%) | |
|--|----------------------------|------------------|-----------|
| | | Tous les grades | Grade ≥ 3 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Coagulopathie ¹ | 21 (22) | 2 (2) |
| | Neutropénie fébrile | 10 (10) | 9 (9) |
| Affections cardiaques | Tachycardie ² | 26 (27) | 1 (1) |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée ³ | 32 (33) | 1 (1) |
| | Nausée | 30 (31) | 1 (1) |
| | Constipation | 21 (22) | 0 |
| | Vomissements | 19 (20) | 0 |

| | | | |
|--|---|---------|---------|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | 93 (96) | 5 (5) |
| | Fatigue ⁴ | 46 (47) | 7 (7) |
| | Frissons | 32 (33) | 0 |
| | Œdème ⁵ | 22 (23) | 0 |
| Affections du système immunitaire | Syndrome de libération de cytokines ^{6#} | 92 (95) | 5 (5) |
| | Hypogammaglobulinémie ⁷ | 90 (93) | 2 (2) |
| Infections et infestations⁸ | Infections – pathogène non précisé ^{9#} | 40 (41) | 17 (18) |
| | Infection des voies respiratoires supérieures ¹⁰ | 27 (28) | 3 (3) |
| | Infection virale ¹¹ | 22 (23) | 7 (7) |
| | Pneumonie ^{12#} | 13 (13) | 12 (12) |
| | Infection bactérienne ¹³ | 10 (10) | 3 (3) |
| | Sepsis ^{14#} | 10 (10) | 7 (7) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | 28 (29) | 1 (1) |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Douleur musculosquelettique ¹⁵ | 47 (48) | 2 (2) |
| Affections du système nerveux | Encéphalopathie ¹⁶ | 29 (30) | 6 (6) |
| | Céphalées | 26 (27) | 0 |
| | Étourdissements ¹⁷ | 22 (23) | 1 (1) |
| | Dysfonction motrice ¹⁸ | 16 (16) | 3 (3) |
| Affections psychiatriques | Insomnie | 13 (13) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux ¹⁹ | 38 (39) | 0 |
| | Dyspnée ^{20#} | 22 (23) | 3 (3) |
| | Congestion nasale | 15 (15) | 0 |
| | Hypoxie | 12 (12) | 4 (4) |
| Affections vasculaires | Hypotension ²¹ | 49 (51) | 10 (10) |
| | Hypertension | 18 (19) | 6 (6) |
| | Hémorragie ²² | 16 (16) | 4 (4) |

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

Comprenant des cas mortels.

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

- 2 La tachycardie comprend la tachycardie sinusale et la tachycardie.
- 3 La diarrhée comprend la colite et la diarrhée.
- 4 La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue et le malaise.
- 5 L'œdème comprend l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, le gonflement périphérique, l'œdème pulmonaire et l'œdème scrotal.
- 6 Le syndrome de libération de cytokines comprend le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de réponse inflammatoire généralisée.
- 7 L'hypogammaglobulinémie concerne les sujets ayant présenté une hypogammaglobulinémie (12 %) et/ou dont le taux d'IgG est passé sous la valeur de 500 mg/dL après la perfusion (92 %).
- 8 Les cas d'infection et d'infestation selon la classe de système-organe (SOC) sont regroupés en fonction du type de pathogènes et des syndromes cliniques particuliers.
- 9 Les infections – pathogène non précisé comprennent l'abcès de membre, l'opacité pulmonaire, la bactériémie, la bronchite, la conjonctivite, l'entérococolite infectieuse, la folliculite, la gastroentérite, l'abcès du poumon, l'opacité pulmonaire, l'ostéomyélite, l'otite moyenne, la parotidite, l'abcès périrectal, la pneumonie, l'éruption cutanée pustuleuse, la rhinite, le sepsis, le choc septique, la sinusite, l'infection cutanée, l'infection du tissu mou, l'infection dentaire, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection urinaire.
- 10 L'infection des voies respiratoires supérieures comprend le test rhinovirus humain positif, la rhinite, l'infection à rhinovirus, la sinusite, l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection virale des voies respiratoires supérieures. Elle comprend aussi des termes signalés sous la SOC « Investigation ». Des infections des voies respiratoires supérieures peuvent également figurer dans des catégories de pathogènes.
- 11 L'infection virale comprend le test adénovirus positif, infection à coronavirus, syndrome du cytomégalovirus, virémie à cytomégalovirus, infection à entérovirus, gastroentérite virale, zona, zona disséminé, grippe, syndrome grippal, herpès buccal, infection à virus para-influenza, infection à rhinovirus, infection virale urinaire et infection des voies respiratoires supérieures virale.
- 12 La pneumonie comprend la pneumonie atypique, l'abcès du poumon, l'opacité pulmonaire, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la pneumonie et la pneumonie d'inhalation.
- 13 L'infection bactérienne comprend l'abcès de membre, la cholécystite, la cholécystite aiguë, la colite à *Clostridium difficile*, l'infection à *Clostridium difficile*, l'entérococolite bactérienne, l'ostéomyélite, l'abcès périrectal, l'infection du tissu mou, l'infection staphylococcique et l'infection dentaire.
- 14 Le sepsis comprend la bactériémie, le sepsis bactérien, la bactériémie à *Pseudomonas*, le sepsis, le choc septique et la bactériémie staphylococcique.
- 15 La douleur musculosquelettique comprend l'arthralgie, la dorsalgie, la douleur osseuse, la raideur articulaire, le claquage de muscle, la douleur musculosquelettique du thorax, la gêne musculosquelettique, la douleur musculosquelettique, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la cervicalgie, la douleur thoracique non cardiaque et les extrémités douloureuses.
- 16 L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, la perturbation de l'attention, l'encéphalopathie, le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité, la léthargie, l'atteinte de la mémoire, la détérioration mentale, l'encéphalite non infectieuse, et la somnolence.
- 17 Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope et la syncope.
- 18 La dysfonction motrice comprend la dysfonction motrice, les spasmes musculaires, la raideur musculaire, la faiblesse musculaire et la myoclonie.
- 19 La toux comprend la toux, la toux productive et le syndrome de toux d'origine des voies respiratoires supérieures.
- 20 La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée à l'effort, l'insuffisance respiratoire et la tachypnée.
- 21 L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
- 22 L'hémorragie comprend l'hémorragie conjonctivale, la contusion, l'ecchymose, l'épistaxis, la contusion de l'œil, l'hématochézie, l'hémoptysie, l'hématome au site de perfusion, la contusion orale, la pétéchie, l'hémorragie postintervention, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie rétinienne et l'hématome sous-dural.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY3002

Les effets indésirables survenant chez moins de 10 % de tous les patients traités par Carvykti dans le cadre de l'étude MMY3002 (N = 196) sont résumés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique : coagulopathie¹, lymphocytose, neutropénie fébrile

Affections cardiaques : tachycardie², arythmies cardiaques³

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale⁴, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur⁵, frissons

Affections du système immunitaire : lymphohistiocytose hémophagocytaire

Infections et infestations : sepsis^{6#}, gastroentérite⁷, infection urinaire⁸, infection fongique⁹

Investigations : augmentation des taux de protéine C réactive

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypophosphatémie, hyperferritinémie

Affections du système nerveux : étourdissements¹⁰, paralysie des nerfs crâniens¹¹, dysfonction motrice¹², encéphalopathie¹³, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices, neuropathie périphérique¹⁴, trouble du sommeil¹⁵, tremblement, aphasie¹⁶, ataxie¹⁷

Affections psychiatriques : délire¹⁸, modifications de la personnalité¹⁹

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale²⁰

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée²¹

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée²²

Affections vasculaires : hémorragie^{23#}, hypertension, thrombose²⁴, syndrome de fuite capillaire

Les effets indésirables sont déclarés à l'aide de la version 25.0 du MedDRA.

Comprend des cas mortels

- 1 La coagulopathie comprend la diminution du fibrogène sanguin, le test de coagulation anormal, la coagulopathie, la coagulation intravasculaire disséminée et l'hypofibrinogénémie.
- 2 La tachycardie comprend la tachycardie sinusale et la tachycardie.
- 3 L'arythmie cardiaque comprend la fibrillation auriculaire, le bloc auriculoventriculaire complet, le bloc auriculoventriculaire de deuxième degré et la tachycardie ventriculaire.
- 4 La douleur abdominale comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale, la douleur abdominale basse, la douleur abdominale haute et la dyspepsie.
- 5 La douleur comprend la gêne anorectale, la douleur au site du cathéter, la douleur au flanc, la douleur inflammatoire, la douleur, douleur à la mâchoire, la douleur cutanée, la douleur pelvienne, la rhinalgie et la sacralgie.
- 6 Le sepsis comprend la bactériémie, le sepsis à *Candida*, la bactériémie liée à un dispositif, la bactériémie entérococcique, le sepsis à entérocoque, le sepsis à *Haemophilus*, le sepsis neutropénique, le sepsis à *Pseudomonas*, le sepsis, le choc septique, la bactériémie staphylococcique, la candidose systémique et le sepsis urinaire.
- 7 La gastroentérite comprend l'entérocologie virale, l'infection à entérovirus, la gastroentérite, la gastroentérite à rotavirus, la gastroentérite à salmonelles, l'infection gastrointestinale et l'infection du gros intestin.
- 8 L'infection urinaire comprend la cystite, l'infection urinaire par colibacille et l'infection urinaire.
- 9 L'infection fongique comprend l'infection à *Candida*, la candidose orale, l'infection fongique de la langue et la candidose vulvovaginale.
- 10 Les étourdissements comprennent les étourdissements, les étourdissements orthostatiques, la présyncope, la syncope et le vertige.
- 11 La paralysie des nerfs crâniens comprend la paralysie faciale, la parésie faciale, la paralysie du troisième nerf et la paralysie du trijumeau.

- 12 La dysfonction motrice comprend la bradykinésie, la coordination anormale, la dysgraphie, le trouble extrapyramidal, la ptose de la paupière, la micrographie, le spasme musculaire, la faiblesse musculaire et le parkinsonisme.
- 13 L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, le trouble de l'attention, l'encéphalopathie, la léthargie et le retard psychomoteur.
- 14 La neuropathie périphérique comprend la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie périphérique sensitive et la polyneuropathie.
- 15 Le trouble du sommeil comprend l'insomnie, le trouble du sommeil et la somnolence.
- 16 L'aphasie comprend l'aphasie et la dysarthrie.
- 17 L'ataxie comprend l'ataxie, le trouble de l'équilibre, la dysmétrie et les troubles de la démarche.
- 18 Le délire comprend l'agitation, la désorientation et l'hallucination.
- 19 Les modifications de la personnalité comprennent l'apathie, l'affect abrasé, la modification de la personnalité et l'expression faciale réduite.
- 20 L'insuffisance rénale comprend l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sanguine, la maladie rénale chronique, l'insuffisance rénale et l'atteinte de la fonction rénale.
- 21 La dyspnée comprend la dyspnée, la dyspnée à l'effort, l'insuffisance respiratoire, la tachypnée et les sibilances.
- 22 L'éruption cutanée comprend la dermatite psoriasiforme, l'éruption d'origine médicamenteuse, l'érythème, le parapsoriasis varioliforme de Mucha-Haberman, l'éruption cutanée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée papuleuse et l'urticaire.
- 23 L'hémorragie comprend l'hémorragie au site du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, la contusion, l'épistaxis, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématémèse, l'hématome, l'hématurie, l'hémorragie gastro-intestinale basse, l'hémorragie rétropéritonéale et l'hémorragie sous-arachnoïdienne.
- 24 La thrombose comprend la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse d'un membre.

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY2001

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

Affections cardiaques : arythmies cardiaques¹, douleur thoracique²

Affections oculaires : diplopie

Affections gastro-intestinales : dysphagie

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

Infections et infestations : infection urinaire³

Lésions, intoxications et complications d'interventions : chute

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : anomalie posturale

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

Affections psychiatriques : délire⁸, dépression⁹, retard psychomoteur

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale¹⁰

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée¹¹

Affections vasculaires : thrombose¹²

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

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

- 3 L'infection urinaire comprend l'infection urinaire et l'infection virale urinaire.
- 4 L'aphasie comprend l'aphasie, la dysarthrie et le trouble de la parole.
- 5 L'ataxie comprend l'ataxie, le trouble de l'équilibre et les troubles de la démarche.
- 6 La neuropathie périphérique comprend la neuropathie motrice périphérique et la neuropathie périphérique sensitive.
- 7 La parésie comprend la paralysie des nerfs crâniens, la paralysie faciale et la paralysie du nerf sciatique poplité externe.
- 8 Le délire comprend l'agitation, l'hallucination, l'irritabilité, la modification de la personnalité et les impatiences.
- 9 La dépression comprend la dépression et l'émoussement affectif.
- 10 L'insuffisance rénale comprend l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sanguine, la maladie rénale chronique et l'atteinte de la fonction rénale.
- 11 L'éruption cutanée comprend l'érythème, l'éruption cutanée, l'éruption cutanée maculopapuleuse et l'éruption cutanée pustuleuse.
- 12 La thrombose comprend la thrombose veineuse profonde et la thrombose liée au dispositif.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY3002

Tableau 7: Résultats anormaux aux examens de laboratoire après le traitement par Carvykti dans le cadre de l'étude MMY3002

| Résultats anormaux aux examens de laboratoire | Carvykti (n = 196) | | PVd/DPd (n = 208) | |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | Tout grade n (%) | Grade 3 ou 4 n (%) | Tout grade n (%) | Grade 3 ou 4 n (%) |
| Lymphopénie | 196 (100) | 194 (99) | 182 (88) | 129 (62) |
| Diminution du nombre de globules blancs | 196 (100) | 185 (94) | 207 (> 99) | 143 (69) |
| Anémie | 196 (100) | 66 (34) | 202 (97) | 35 (17) |
| Neutropénie | 195 (99) | 186 (95) | 203 (98) | 182 (88) |
| Thrombopénie | 187 (95) | 92 (47) | 181 (87) | 42 (20) |
| Hypoalbuminémie | 130 (66) | 1 (1) | 94 (45) | 1 (<1) |
| Augmentation du taux d'alanine aminotransférase | 105 (54) | 9 (5) | 67 (32) | 8 (4) |
| Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase | 100 (51) | 12 (6) | 45 (22) | 4 (2) |
| Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase | 95 (48) | 17 (9) | 11 (5) | 4 (2) |
| Hypocalcémie | 91 (46) | 2 (1) | 34 (16) | 2 (1) |
| Hypokaliémie | 82 (42) | 10 (5) | 43 (21) | 5 (2) |

| | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Augmentation du taux de phosphatase alcaline | 78 (40) | 8 (4) | 63 (30) | 1 (< 1) |
| Hypomagnésémie | 75 (38) | 5 (3) | 13 (6) | 0 |
| Hyponatrémie | 62 (32) | 7 (4) | 68 (33) | 9 (4) |
| Hypertriglycémie | 49 (25) | 7 (4) | 1 (< 1) | 0 |
| Augmentation du taux sanguin de bilirubine | 27 (14) | 3 (2) | 28 (13) | 1 (< 1) |
| Diminution du fibrinogène | 23 (12) | 19 (10) | 0 | 0 |

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

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures

Étude MMY2001

Tableau 8: Résultats anormaux aux examens de laboratoire après le traitement par Carvykti dans le cadre de l'étude MMY2001 (N = 97)

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Carvykti ont de courtes portions limitées de matériel génétique (ARN) qui sont identiques. Par conséquent, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commercialisés pour le dépistage du VIH peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients qui ont reçu Carvykti.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du ciltacabtagène autoleucel a été évaluée chez 97 patients adultes atteints de myélome multiple dans l'étude MMY2001 ayant reçu une perfusion unique de Carvykti à la dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg (intervalle : $0,51 \times 10^6$ à $0,95 \times 10^6$ cellules par kg).

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

Tableau 9: Paramètres pharmacocinétiques du ciltacabtagène autoleucel chez des patients atteints de myélome multiple

| Paramètre | Statistiques sommaires | N = 97 |
|---|-------------------------|----------------------------------|
| C _{max} (copies/μg d'ADN génomique) | Médiane (intervalle), n | 47 806 (7 189 à 115 234), 97 |
| t _{max} (jour) | Médiane (intervalle), n | 12,7 (8,7 à 329,8), 97 |
| ASC _{0-28j} (copies*jour/μg d'ADN génomique) | Médiane (intervalle), n | 371 569 (58 691 à 2 024 126), 97 |
| t _{1/2} (jour) | Médiane (intervalle), n | 15,3 (3,0 à 95,4), 42 |

Après l'expansion cellulaire, la phase de persistance des taux de ciltacabtagène autoleucel a été observée chez tous les patients. Au moment de l'analyse (n = 65), le temps médian écoulé avant le retour des taux de transgène CAR dans le sang périphérique aux taux initiaux avant l'administration de la dose était d'environ 100 jours (intervalle : 28 à 365 jours) après la perfusion. Dans le cadre de l'étude MMY3002, les paramètres pharmacocinétiques du ciltacabtagène autoleucel ont été évalués chez 176 patients adultes atteints d'un myélome multiple réfractaire au lénalidomide. Ils concordaient généralement avec ceux observés dans l'étude MMY2001.

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

Certains patients ont eu besoin de tocilizumab, de corticostéroïdes et d'anakinra pour traiter un SLC. Le ciltacabtagène autoleucel peut poursuivre son expansion et persister après l'administration du tocilizumab, de corticostéroïdes et d'anakinra. Dans l'étude MMY2001, les patients traités par le tocilizumab (n = 68) pour un SLC ont présenté une C_{max} et une ASC_{0-28j} médianes de ciltacabtagène autoleucel 168 % et 209 % plus élevées, respectivement, comparativement aux patients (n = 29) qui ne recevaient pas de tocilizumab. La C_{max} et l'ASC_{0-28j} médianes du ciltacabtagène autoleucel chez les patients qui recevaient des corticostéroïdes (n = 21) pour traiter un SLC étaient respectivement 186 % et 307 % plus élevées, comparativement aux patients ne recevant pas de corticostéroïdes (n = 76) en traitement d'un SLC. De plus, la C_{max} et l'ASC_{0-28j} médianes du ciltacabtagène autoleucel chez les patients qui recevaient de l'anakinra (n = 18) pour traiter un SLC étaient respectivement 139 % et 232 % plus élevées, comparativement à ceux ne recevant pas d'anakinra (n = 79) comme traitement d'un SLC. Dans l'étude MMY3002, les résultats obtenus avec le tocilizumab et les corticostéroïdes concordaient avec ceux de l'étude MMY2001.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par l'âge (intervalle : 27 à 78 ans), que les patients soient âgés de moins de 65 ans [n = 215; 64,8 %], de 65 à 75 ans (n = 105; 31,6 %) et de plus de 75 ans (n = 12; 3,6 %).
- **Sexe** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par le sexe.
- **Origine ethnique** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j})

n'ont pas été affectés par l'origine ethnique.

- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude sur l'insuffisance hépatique n'a été menée. La C_{max} et l' ASC_{0-28j} de Carvykti étaient semblables chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase $>$ LSN) ou (bilirubine totale $>$ LSN et $\leq 1,5 \times$ LSN) et chez les patients dont la fonction hépatique est normale.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude sur l'insuffisance rénale n'a été menée. La C_{max} et l' AUC_{0-28j} de Carvykti chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq$ clairance de la créatinine [ClCr] $< 90 \text{ mL/min}$) ou une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min} \leq \text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$) étaient semblables à celles des patients dont la fonction rénale était normale ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$).
- **Obésité** : Les paramètres pharmacocinétiques de Carvykti (C_{max} et ASC_{0-28j}) n'ont pas été affectés par le poids corporel.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ciltacabtagène autoleucel

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

Caractéristiques du produit

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

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

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures

Tableau 10: Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu entre une et trois lignes de traitement antérieures dans les études cliniques

| N° d'étude Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (Tranche) | Sexe |
|---|---|--|--|---|
| 68284528MMY3002 (CARTITUDE-4) Étude de phase III multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ciltacabtagène autoleucel par comparaison à l'association de pomalidomide, de bortézomib et de dexaméthasone (PVd) ou à l'association de daratumumab, de pomalidomide et de dexaméthasone (DPd) chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire au lénalidomide ayant déjà reçu une à trois lignes de traitement, y compris un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur | Les patients étaient répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement suivants : Perfusion intraveineuse unique de Carvykti à la dose recommandée de 0,5 à 1,0 × 10 ⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 1 × 10 ⁸ lymphocytes T viables CAR-positifs Choix de l'investigateur : 4 mg de pomalidomide, 1,3 mg/m ² de bortézomib et 20 mg de dexaméthasone (PVd) ou 1 800 mg de daratumumab, 4 mg de pomalidomide et 40 mg de dexaméthasone (DPd) | Nombre total de patients répartis au hasard : 419 Groupe Carvykti : 208 patients ont été répartis au hasard, ont fait l'objet d'une leucaphérèse et ont reçu un traitement de transition; 196 ont reçu Carvykti PVd/DPd : 211 patients ont été répartis au hasard (28 ont reçu le PVd, et 183 ont reçu le DPd) | Population globale de l'étude : 61 ans (27 à 80 ans) | Population globale de l'étude : 240 (57 %) hommes |

MMY3002 : étude de phase III visant à comparer le ciltacabtagène autoleuclé à l'association pomalidomide + bortézomib + dexaméthasone (PVd) ou à l'association daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone (DPd) chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire au lénalidomide ayant déjà reçu entre une et trois lignes de traitement, y compris un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur.

Méthodologie et caractéristiques démographiques de l'étude

Ont été exclus de l'étude les patients ayant une maladie connue et active du système nerveux central (SNC) ou des antécédents d'une telle maladie, les patients présentant des signes cliniques d'un myélome multiple avec atteinte méningée et les patients ayant des antécédents de maladie de Parkinson ou d'autres troubles neurodégénératifs.

Les patients assignés au groupe de traitement de référence devaient recevoir, soit l'association PVd, soit l'association DPd, selon la décision du médecin prise avant la sélection d'après les antécédents d'exposition à des traitements contre le myélome, dans les sept jours qui suivaient la répartition aléatoire.

Groupe PVd : La pomalidomide était administrée à raison d'une dose complète de 4 mg par voie orale les jours 1 à 14 de chaque cycle. Le bortézomib était administré à raison d'une dose complète de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée les jours 1, 4, 8 et 11 durant les 8 premiers cycles, puis les jours 1 et 8 de chaque cycle à partir du Cycle 9. La dexaméthasone était administrée par voie orale à raison de 20 mg/jour (patients âgés de 75 ans ou moins) ou de 10 mg/jour (patients âgés de plus de 75 ans) les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 durant les 8 premiers cycles, puis les jours 1, 2, 8 et 9 de chaque cycle à partir du Cycle 9.

Groupe DPd : Le daratumumab était administré à raison de 1 800 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine durant les Cycles 1 et 2, toutes les deux semaines durant les Cycles 3 à 6, puis toutes les quatre semaines à partir du Cycle 7. La pomalidomide était administrée à raison de 4 mg par voie orale les jours 1 à 21 de chaque cycle. La dexaméthasone était administrée par voie orale/intraveineuse à raison de 40 mg par semaine (20 mg par semaine pour les participants âgés de plus de 75 ans) durant chaque cycle.

Les patients assignés au groupe Carvykti faisaient l'objet d'une leucaphérèse de 3 à 6 jours après la répartition aléatoire, puis recevaient un traitement de transition par l'association PVd ou l'association DPd (selon la décision du médecin prise en fonction des antécédents de traitement contre le myélome). Après une période de sevrage, Carvykti était administré en une perfusion intraveineuse unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide à 300 mg/m² par jour par voie intraveineuse et fludarabine à 30 mg/m² par jour par voie intraveineuse, le tout pendant 3 jours) à une dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : $0,39$ à $1,07 \times 10^6$ cellules/kg).

La répartition aléatoire a été stratifiée selon le traitement choisi par le médecin (DPd ou PVd), selon le stade de l'ISS (I, II ou III) et selon le nombre de lignes de traitement antérieures (1, 2 ou 3). Le principal paramètre d'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée à l'aide d'un algorithme informatique validé d'après les critères de l'*International Myeloma Working Group (IMWG)*. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse complète/réponse complète stricte (RC/RCs), le taux de réponse globale (TRG) et la survie globale (SG). D'après la méthodologie de l'étude, la première analyse intérimaire devait avoir lieu quand environ 188 événements liés à la SSP étaient survenus. Au

cours de cette analyse intérimaire, l'analyse intérimaire de la SSP et de la première des quatre analyses pré-planifiées de la SG ont été réalisées. La dernière analyse de la SG aura lieu quand environ 250 événements liés à la SG seront survenus. Au total, 419 patients ont été répartis au hasard (1:1), soit pour suivre la séquence aphérèse, traitement de transition, lymphodéplétion et Carvykti (n = 208), soit pour recevoir le traitement choisi par le médecin (PVd ou DPd; n = 211).

Parmi les 419 patients répartis au hasard, 57 % étaient des hommes, 75 % étaient blancs, 3 % étaient noirs ou Afro-Américains, et 7 % étaient Hispaniques ou Latino-Américains. L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle : 27 à 80 ans). Les patients avaient reçu un nombre médian de 2 (intervalle : 1 à 3) lignes de traitement antérieures, et 85 % des patients 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 antérieure, 48 % étaient réfractaires à un inhibiteur du protéasome, et 100 % étaient réfractaires à un agent immunomodulateur. Parmi les 417 patients pour qui des données cytogénétiques initiales étaient disponibles, 61 % avaient des caractéristiques cytogénétiques à risque élevé.

Les 208 patients assignés aléatoirement au groupe Carvykti ont tous fait l'objet d'une aphérèse, puis ont reçu le traitement de transition prévu au protocole (PVd ou DPd) avant l'administration de Carvykti. Parmi ces 208 patients, 12 n'ont pas été traités par Carvykti en raison d'une progression de la maladie (n = 10) ou d'un décès (n = 2), 20 patients ont présenté une progression de la maladie avant la perfusion de Carvykti, mais ont pu recevoir Carvykti par la suite.

Parmi les 176 patients qui ont reçu Carvykti comme traitement à l'étude, le temps médian écoulé entre le jour suivant la réception du matériel d'aphérèse à l'usine de fabrication et la libération du produit pour la perfusion était de 44 jours (intervalle : 25 à 127 jours) et le temps médian écoulé entre l'aphérèse initiale et la perfusion de Carvykti, de 79 jours (intervalle : 45 à 246 jours).

Résultats de l'étude

La durée médiane du suivi au moment de l'analyse de la SSP était de 15,9 mois (intervalle : 0,1 à 27,3 mois). Les résultats relatifs à l'efficacité de la première analyse intérimaire de l'étude MMY3002 sont résumés dans le Tableau 11 et la Figure 1.

Tableau 11: Résultats relatifs à l'efficacité provenant de l'étude MMY3002 (ensemble de l'analyse de la population en intention de traiter)

| | Carvykti (n = 208) | PVd/DPd (n = 211) |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| Survie sans progression^a | | |
| Nombre d'événements, n (%) | 65 (31,3) | 122 (57,8) |
| Médiane, mois (IC à 95 %) ^b | NE (22,8 à NE) | 11,8 (9,7 à 13,8) |
| <i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) ^c | 0,26 (0,18 à 0,38) | |
| Valeur <i>p</i> ^d | < 0,0001 | |
| Taux de réponse complète/réponse complète stricte (RC/RCs)^a, % (IC à 95 %) | 73,1 (66,5 à 79,0) | 21,8 (16,4 à 28,0) |
| Valeur <i>p</i> ^e | < 0,0001 | |

| | | |
|---|--------------------|--------------------|
| Taux de réponse globale (TRG)^a, % (IC à 95 %) | 84,6 (79,0 à 89,2) | 67,3 (60,5 à 73,6) |
| Valeur <i>p</i> ^e | < 0,0001 | |

IC : intervalle de confiance; NE : non évaluable

Remarques : D'après un suivi d'une durée médiane de 15,9 mois. Pour toutes les analyses stratifiées, la stratification était fonction du traitement choisi par l'investigateur (PVd ou DPd), le stade selon l'ISS (I, II ou III) et le nombre de lignes de traitement antérieures (1, 2 ou 3), selon la répartition aléatoire.

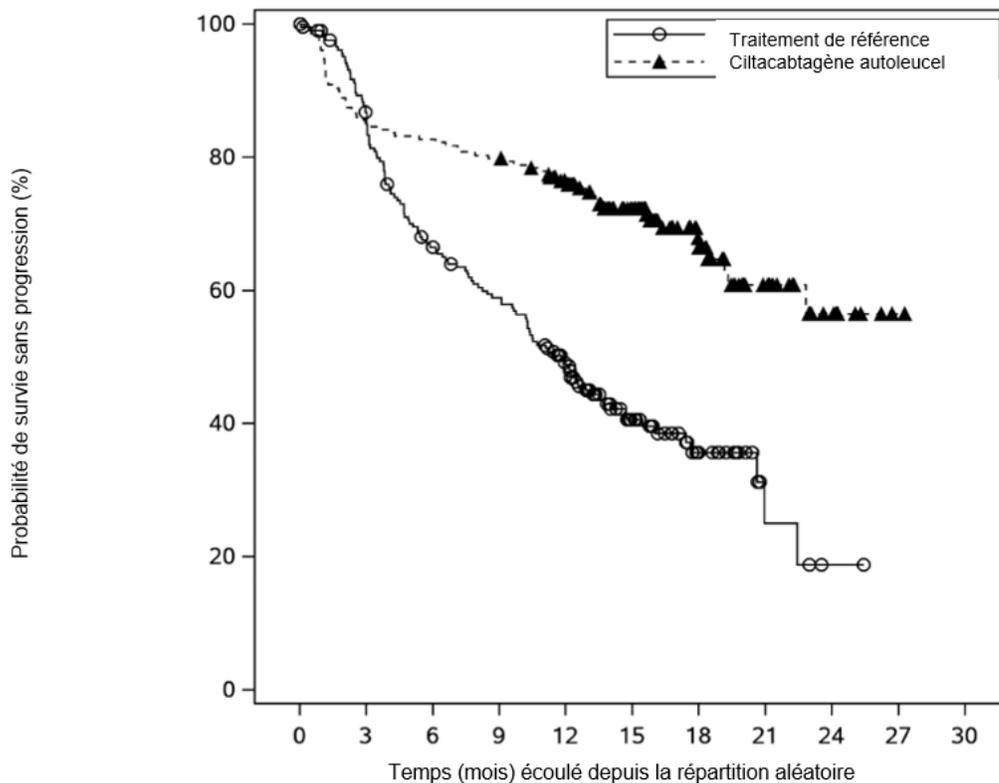
^a D'après le consensus de l'*International Myeloma Working Group (IMWG)* à l'aide d'un algorithme informatique

^b Estimation de Kaplan-Meier

^c D'après un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox, qui comprenait seulement les événements liés à la SSP survenus plus de 8 semaines après la répartition aléatoire; un *hazard ratio* inférieur à 1 indique un avantage pour le groupe Carvykti

^d Test de Mantel-Haenszel stratifié pondéré (pondération de 0 pour la statistique du test de Mantel-Haenszel des 8 premières semaines qui suivent la répartition aléatoire et de 1 par la suite)

^e Test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié



Nombre de patients à risque

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| Traitement de référence | 211 | 176 | 133 | 116 | 88 | 46 | 20 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Ciltacabtagène autoleucel | 208 | 177 | 172 | 166 | 146 | 94 | 45 | 22 | 9 | 1 | 0 |

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude MMY3002 (ensemble de l'analyse de la population en intention de traiter)

Au moment de la première analyse intérimaire, les données relatives à la SG n'étaient pas encore arrivées à maturité. Trente-neuf patients (18,8 %) du groupe Carvykti et 47 patients (22,3 %) du groupe PVd/DPd sont décédés. Dans les 6 mois qui ont suivi la répartition aléatoire, 18 patients (8,7 %) du groupe Carvykti et 12 patients (5,7 %) du groupe PVd/DPd sont décédés. Parmi les 18 décès survenus dans le groupe Carvykti, 9 sont survenus avant la perfusion de Carvykti et 9, après la perfusion de Carvykti. Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez les patients décédés après la perfusion de Carvykti étaient liés à une infection (n = 6).

Patients atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures

Tableau 12: Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures dans les études cliniques

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

MMY2001 : étude de phase I b/II visant à évaluer le ciltacabtagène autoleucel chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures

Méthodologie et caractéristiques démographiques de l'étude

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

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

Le temps médian écoulé entre le jour suivant la réception du matériel de leucaphérèse à l'usine de fabrication et la libération du produit pour la perfusion était de 29 jours (intervalle : 23

à 64 jours) et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse initiale et la perfusion de Carvykti était de 47 jours (intervalle : 41 à 167 jours).

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

Carvykti a été administré en une perfusion i.v. unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide à 300 mg/m² par jour par voie intraveineuse et fludarabine à 30 mg/m² par jour par voie intraveineuse, le tout pendant 3 jours). Quarante-deux patients ont reçu Carvykti à une dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : $0,51$ à $0,95 \times 10^6$ cellules/kg). Tous les patients ont été hospitalisés pour recevoir la perfusion de Carvykti et pendant au moins 10 jours par la suite. Seize patients n'ont pas été traités par Carvykti (n = 12 après la leucaphérèse et n = 4 après la chimiothérapie lymphodéplétive) en raison du retrait du patient (n = 5), d'une progression de la maladie (n = 2) ou du décès (n = 9).

Parmi les 97 patients traités, 59 % étaient des hommes, 71 % étaient caucasiens et 18 % étaient des Afro-Américains. L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle : 43 à 78 ans), 36 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 8 %, de 75 ans ou plus. Vingt-quatre pour cent des patients présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé, notamment del(17p) (20 %), t[4;14] (3 %) et t[14;16] (2 %). Selon l'*International Staging System* (ISS), 63 % des patients étaient atteints d'un myélome multiple de stade I, 23 % d'un myélome multiple de stade II et 14 % d'un myélome multiple de stade III. Vingt pour cent des patients présentaient des plasmocytomes au début de l'étude. Les patients avaient reçu un nombre médian de 6 (intervalle : 3 à 18) lignes de traitement antérieures et 90 % des patients avaient déjà reçu une greffe autologue de cellules souches (GACS). Quarante-deux pour cent des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement antérieur, 88 % étaient réfractaires à trois traitements antérieurs de classes différentes (réfractaires à un IP, à un agent immunomodulateur et à un anticorps anti-CD38) et 42 % étaient réfractaires à cinq traitements antérieurs (réfractaires à au moins deux IP, à au moins deux immunomodulateurs et à un anticorps anti-CD38).

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

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité étaient fondés sur un suivi médian de 18 mois (intervalle de 1,5 mois [le sujet est décédé] à 30,5 mois), et le taux de réponse globale déterminé par

l'évaluation d'un comité d'examen indépendant à l'aide des critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) (voir Tableau 13).

Tableau 13: Résultats relatifs à l'efficacité provenant de l'étude MMY2001 chez les patients atteints d'un myélome multiple

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

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

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

^b Toutes les réponses complètes étaient des RCs.

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

Après un suivi médian de 27,7 mois, le TRG était toujours de 97,9 % (IC à 95 % : 92,7 % à 99,7 %), et le taux de RCs et de TBRP est respectivement passé à 82,5 % et à 12,4 %. La durée médiane de la réponse n'était pas évaluable (IC à 95 % : 23,3 mois à NE) chez les patients ayant obtenu une réponse (n = 95). Le délai médian de réponse était toujours de 0,95 mois (intervalle : 0,9 à 10,7 mois), et le délai médian avant l'obtention d'une RCs (n = 80) était de 2,89 mois (intervalle : 0,9 à 17,8 mois).

14.3 Immunogénicité

Carvykti a le potentiel de déclencher la production d'anticorps anti-CAR. L'immunogénicité de Carvykti a été évaluée à l'aide d'un test validé pour la détection des anticorps de liaison contre Carvykti avant l'administration de la dose et à plusieurs moments après la perfusion. Dans l'étude MMY2001, 19 des 97 patients (19,6 %) ont obtenu des résultats positifs pour les anticorps anti-CAR. Dans l'étude MMY3002, 37 des 176 patients (21 %) ont obtenu des résultats positifs pour les anticorps anti-CAR.

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

Le risque de mutagenèse insertionnelle survenant pendant la fabrication du ciltacabtagène autoleucel après la transduction de lymphocytes T autologues humains au moyen d'un vecteur lentiviral intégré a été examiné en évaluant le profil d'intégration du vecteur avant la perfusion de Carvykti. Cette analyse de site d'insertion génomique a été effectuée sur les produits Carvykti de 7 patients et de 3 volontaires sains. Aucun signe d'intégration préférentielle n'a été observé près des gènes d'intérêt.

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr**CARVYKTI**®

(ciltacabtagène autoleucl)

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

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi utilise-t-on Carvykti?

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

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

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

Pour l'indication ci-dessous, Carvykti a été approuvé sans conditions. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada.

- Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple, qui ont reçu entre une à trois lignes de traitement antérieures, y compris un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide.

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

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

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

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

Comment Carvykti agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de Carvykti?

Ingrédient médicinal : ciltacabtagène autoleucel

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

Carvykti se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas Carvykti dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Carvykti, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde

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

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

Comment utiliser Carvykti?

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

Fabrication de Carvykti à partir de vos propres cellules sanguines

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

Médicaments administrés avant le traitement par Carvykti

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

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

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

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

Comment vais-je recevoir Carvykti?

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

Après avoir reçu Carvykti

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

Dose habituelle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

Pour en savoir plus sur Carvykti :

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

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

© 2024 JANSSEN Inc.

Carvykti est développé en collaboration avec Legend Biotech.

Dernière révision : juillet 2024

Marques de commerce utilisées sous licence.