

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

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

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de CARVYKTI spécifique au patient contient du ciltacabtagene autoleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs) (voir rubrique 4.2). Le médicament est conditionné dans une poche de perfusion contenant une dispersion de cellules pour perfusion de $3,2 \times 10^6$ à $1,0 \times 10^8$ cellules lymphocytes T viables CAR-positifs en suspension dans une solution de cryoconservation.

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

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

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque dose de CARVYKTI contient 0,05 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL et de la kanamycine résiduelle (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CARVYKTI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en

rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

CARVYKTI doit être administré dans un centre de traitement qualifié.

Le traitement doit être initié sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par CARVYKTI.

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

Posologie

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

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion.

La dose cible est de $0,75 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel (sans excéder $1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs).

Patients de 100 kg et moins : $0,5 - 1,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel.

Patients de plus de 100 kg : $0,5 - 1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs (non basée sur le poids).

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

Traitement d'attente

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

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

La chimiothérapie lymphodéplétive doit être retardée si un patient présente des effets indésirables graves en lien avec les traitements d'attente (notamment une infection active cliniquement significative, une toxicité cardiaque ou toxicité pulmonaire) (voir rubrique 5.1).

La disponibilité de CARVYKTI doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Une chimiothérapie lymphodéplétive composée de cyclophosphamide 300 mg/m^2 par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse doit être administrée quotidiennement pendant 3 jours. La perfusion de CARVYKTI doit être administrée 5 à 7 jours après le début de la chimiothérapie lymphodéplétive. Si la résolution des toxicités dues à la chimiothérapie lymphodéplétive à un grade 1 ou inférieur prend plus de 14 jours, entraînant ainsi un retard dans l'administration de CARVYKTI, la chimiothérapie lymphodéplétive doit être réadministrée en respectant un délai d'au moins 21 jours après la première dose du premier protocole de chimiothérapie lymphodéplétive.

Pour les ajustements posologiques du cyclophosphamide et de la fludarabine, reportez-vous aux résumés des caractéristiques des produits correspondants.

Prémédication

Les médicaments de prémédications suivants doivent être administrés à tous les

patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de CARVYKTI :

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Patients séropositifs au virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CARVYKTI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

CARVYKTI est strictement réservé à un usage par voie intraveineuse.

Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Préparation de CARVYKTI pour perfusion

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications à la chimiothérapie lymphodéplétive et des soins de support doivent être considérées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Généralités

Utilisation autologue

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

Évaluation clinique avant la perfusion de CARVYKTI

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

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

Les patients présentant une maladie active ou des antécédents d'affection active du système nerveux central (SNC) ou une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière. Il n'y a pas d'expérience d'utilisation de CARVYKTI chez les patients présentant un envahissement du système nerveux central par le myélome ou d'autres maladies préexistantes du système nerveux central cliniquement pertinentes.

L'efficacité/la tolérance de CARVYKTI chez les patients précédemment exposés à un autre traitement anti-BCMA n'est pas connu.

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité/la tolérance de CARVYKTI chez les patients re-traités.

Surveillance après perfusion

Les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant les 14 jours suivants la perfusion de CARVYKTI dans l'établissement de santé qualifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires pour détecter les signes et symptômes de SRC, les événements neurologiques et autres toxicités (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Syndrome de relargage des cytokines

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

Presque tous les patients ont présenté un SRC après la perfusion de CARVYKTI, la majorité d'entre eux étant de grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.8). Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI (Jour 1) et l'apparition du SRC était de 7 jours (intervalle de 1 à 12 jours). Chez environ 90 % des patients, le SRC est survenu après le Jour 3 suivant la perfusion de CARVYKTI.

Dans presque tous les cas, la durée du SRC était comprise entre 1 et 14 jours (durée médiane de 4 jours), avec une durée de SRC ≤ 7 jours chez quatre-vingt-neuf pourcents des patients.

Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, de la fièvre (avec ou sans tremblements), des frissons, une hypotension, une hypoxie et une élévation des enzymes hépatiques. Les complications potentiellement mortelles du SRC peuvent inclure un dysfonctionnement cardiaque, une toxicité neurologique et une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation

macrophagique (LHH/SAM). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes de ces événements, y compris la fièvre. Les facteurs de risque de SRC sévère comprennent une masse tumorale élevée avant la perfusion, une infection active et l'apparition précoce de fièvre ou une fièvre persistante après 24 heures de traitement symptomatique.

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

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

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

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

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines associé à CARVYKTI

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

Tableau 1 : Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines par tocilizumab et corticoïdes

Grade	Symptômes initiaux	Tocilizumab ^a	Corticoïdes
Grade 1	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	Peut être envisagé	Sans objet.
Grade 2	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : Hypotension répondant aux solutés de remplissage intraveineux et ne nécessitant pas de vasopresseurs. Ou, besoin en oxygène par canule nasale à faible débit ^c ou insufflateur	Administrar le tocilizumab ^b à 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire, si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de supplémentation en oxygène. Limiter à un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; maximum total de 4 doses.	Gérer selon les recommandations ci-dessous si aucune amélioration n'est constatée dans les 24 heures suivant l'initiation du tocilizumab.
Grade 3	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine. Ou, besoin en oxygène par canule nasale à haut débit ^c , masque facial, masque sans recycleur ou masque Venturi.	Administrar le tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire, si non réponse aux solutés de remplissage intraveineux ou à l'augmentation de supplémentation en oxygène. Limiter à un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; maximum total de 4 doses.	En l'absence d'amélioration, administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de grade 1 ou moins, puis diminuer progressivement sur 3 jours.
Grade 4	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine). Ou, besoin en oxygène par pression positive (par ex., CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique).	Administrar le tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse en 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures, si nécessaire, s'il ne répond pas aux solutés intraveineux ou à l'augmentation de l'oxygène d'appoint. Limiter à un maximum de 3 doses par période de 24 heures ; maximum total de 4 doses.	Comme ci-dessus ou administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours à la décision du médecin. En l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave, envisager des traitements immunosuppresseurs alternatifs.

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

- ^a Se référer aux informations de prescription du tocilizumab pour plus de détails. Envisager des mesures alternatives (voir rubriques 4.2 et 4.4)
- ^b Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anticytokine (par ex., le tocilizumab ou les stéroïdes).
- ^c La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

Toxicités neurologiques

Des toxicités neurologiques surviennent fréquemment après le traitement par CARVYKTI et peuvent être fatales ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8). L'apparition de la toxicité neurologique peut être simultanée au SRC, faire suite à la résolution du SRC ou se produire en l'absence de SRC.

Les effets indésirables de toxicité neurologique incluent le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), l'aphasie et l'état confusionnel. Le délai médian entre la perfusion de CARVYKTI et la première apparition de l'ICANS était de 8 jours (intervalle : 3 à 13 jours) et la durée médiane était de 4 jours (intervalle : 1 à 14 jours). Des effets indésirables de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS sont survenus chez 11 % des patients (n = 20). Ces événements ont eu un délai d'apparition médian de 24 jours après la perfusion de CARVYKTI (intervalle de 5 à 108 jours) avec un délai médian de résolution de 28 jours (intervalle de 2 à 159 jours).

Trois pour cent des patients ont présenté un ensemble d'effets indésirables avec des troubles des mouvements et neurocognitifs, qui sont survenus après la guérison du SRC et/ou de l'ICANS ; chez certains patients, ces effets ont évolué vers une incapacité à travailler ou à prendre soin d'eux (voir rubrique 4.8).

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

Prise en charge de la toxicité neurologique associée à CARVYKTI

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

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

Grade de l'ICANS^a	Symptômes initiaux^b	SRC concomitant	Pas de SRC concomitant
Grade 1	Score ICE 7-9 ^c Ou niveau de conscience diminué ^d : se réveille spontanément.	Prise en charge du SRC selon le Tableau 1.	Envisager la dexaméthasone.

Grade 2	<p>Score ICE 3-6^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^d : se réveille à la voix.</p>	<p>Administer le tocilizumab conformément au Tableau 1 pour la prise en charge du SRC.</p> <p>En l'absence d'amélioration après l'initiation du tocilizumab, administrer 10 mg IV de dexaméthasone^e toutes les 6 heures si le patient ne prend pas déjà d'autres corticoïdes. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.</p>	<p>Administer 10 mg IV de dexaméthasone^e toutes les 6 heures.</p> <p>Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.</p>
Grade 3	<p>Score ICE 0-2^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^d : ne se réveille qu'au stimulus tactile,</p> <p>Ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou • crises non convulsives à l'EEG qui disparaissent en cas d'intervention, <p>Ou augmentation de la pression intracrânienne (PIC) : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^d.</p>	<p>Administer le tocilizumab conformément au Tableau 1 pour la prise en charge du SRC.</p> <p>De plus, administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.</p>	<p>Administer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures.</p> <p>Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.</p>
Grade 4	<p>Score ICE-0^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour s'éveiller, ou • stupeur ou coma, <p>Ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise prolongée (> 5 min) engageant le pronostic vital du patient, ou • crises cliniques ou électriques répétitives sans 	<p>Administer le tocilizumab conformément au Tableau 1 pour la prise en charge du SRC.</p> <p>Comme ci-dessus ou envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour en IV avec la première dose de tocilizumab et continuer à administrer 1 000 mg de méthylprednisolone par jour en IV pendant 2 jours ou plus.</p>	<p>Comme ci-dessus ou envisager l'administration IV de méthylprednisolone 1 000 mg par jour pendant 3 jours ; si l'état s'améliore, traiter comme ci-dessus.</p>

	<p>retour à l'état initial entre les deux,</p> <p>Ou troubles moteurs^d :</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>Ou augmentation de la PIC/œdème cérébral^d, avec signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing. 	<p>En cas d'augmentation de la PIC/œdème cérébral, se référer aux directives institutionnelles pour la prise en charge.</p>
--	---	---

EEG = Electroencéphalogramme ; ICE : Encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires ; PIC = pression intracrânienne

^a Envisager des médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prophylaxie des convulsions pour tout grade d'ICANS.

^b La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause

^c Si le patient peut être éveillé et capable de réaliser l'examen ICE, évalué comme dans le tableau 3 ci-dessous.

^d Attribuable à aucune autre cause.

^e Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

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

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

^a Score ICE :

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

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de CARVYKTI et doivent être pris en charge conformément aux directives locales. Dans l'étude MMY2001, presque tous les patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables cytopéniques de grade 3 ou 4. Chez la plupart des patients, le délai médian entre la perfusion et l'apparition d'une cytopénie de grade 3 ou 4 était inférieur à deux semaines, la majorité des patients ayant retrouvé un grade 2 ou inférieur au Jour 30 (voir rubrique 4.8).

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

Infections graves et neutropénie fébrile

Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital ou ayant été fatales, sont survenues chez des patients après la perfusion de CARVYKTI (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection avant et pendant le traitement par CARVYKTI et être traités de manière appropriée. Les traitements antimicrobiens à visée prophylactique doivent être administrés conformément aux directives locales. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et la prise en charge du SRC concomitant. Les patients présentant une infection active cliniquement significative ne doivent pas commencer le traitement par CARVYKTI avant que l'infection ne soit contrôlée.

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

Réactivation virale

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

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

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez les patients recevant CARVYKTI.

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement et pris en charge selon les directives standard, incluant un traitement substitutif par immunoglobulines, une prophylaxie antibiotique et une surveillance des infections.

Tumeurs malignes secondaires

Les patients traités par CARVYKTI peuvent développer des tumeurs malignes secondaires. Le patient doit être surveillé tout au long de sa vie pour détecter des tumeurs malignes secondaires. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté afin d'obtenir des instructions sur la collecte des échantillons du patient à tester.

Interférence avec les analyses virologiques

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

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent survenir lors de la perfusion de CARVYKTI. De graves réactions

d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques, peuvent survenir en raison du diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de la kanamycine résiduelle contenue dans CARVYKTI.

Suivi à long terme

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

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

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

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

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

Vaccins vivants

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par CARVYKTI.

Les données d'exposition sont insuffisantes pour fournir une recommandation précise quant à la durée de la contraception après le traitement par CARVYKTI.

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

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

Grossesse

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

Par conséquent, CARVYKTI n'est pas recommandé aux femmes enceintes, ou aux femmes en âge de

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

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

Allaitement

L'excrétion de CARVYKTI dans le lait maternel n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour le nourrisson.

Après l'administration de CARVYKTI, la décision d'envisager l'allaitement doit être discutée avec le médecin traitant.

Fertilité

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

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

CARVYKTI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de CARVYKTI a été évaluée chez 179 patients adultes atteints de myélome multiple et perfusés avec CARVYKTI dans deux essais cliniques ouverts : Étude MMY2001 (N = 106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (États-Unis ; n = 97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n = 9), et l'étude MMY2003 (n = 73).

Les effets indésirables de CARVYKTI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été les suivants : neutropénie (91%), SRC (88%), pyrexie (88%), thrombocytopenie (73%), anémie (72%), leucopénie (54%), lymphopénie (45%), douleurs musculosquelettiques (43%), hypotension (41%), fatigue (40%), élévation des transaminases (37%), infection des voies respiratoires supérieures (32%), diarrhée (28%), hypocalcémie (27%), hypophosphatémie (26%), nausées (26%), céphalées (25%), toux (25%), tachycardie (23%), frissons (23%), encéphalopathie (22%), diminution de l'appétit (22%), œdème (22%), hypokaliémie (20%).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 46 % des patients ; les effets indésirables graves rapportés chez $\geq 2\%$ des patients étaient le SRC (15 %), la neutropénie (6%), ICANS (4%), le sepsis (3 %), la thrombocytopenie (3%), la neutropénie fébrile (3%) et la pneumonie (3 %).

Les effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été une élévation des transaminases (16 %), une hypotension (8%), une hypophosphatémie (8%), une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (7%), une pneumonie (7 %), un sepsis (6%), une pyrexie (6%), une fatigue (6%), une hypocalcémie (5%) et une hypoxie (5%).

Les anomalies hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquentes ($\geq 20\%$) étaient la neutropénie (90 %), l'anémie (58 %), la leucopénie (53%), la thrombocytopenie (52 %) et la lymphopénie (43 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 4 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant CARVYKTI.

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

Tableau 4 : Effet indésirable chez les patients atteints de myélome multiple traités par CARVYKTI (N=179)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable	Incidence (%)	
			Tous les grades	Grade ≥ 3
Infections et infestations	Très fréquent	Infection bactérienne* [#]	10	4
		Infection des voies respiratoires supérieures*	32	2
	Fréquent	Sepsis ^{1#}	8	6
		Pneumonie* [#]	7	7
		Infection virale*	6	2
		Infection à cytomégalovirus*	2	2
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie*	91	90
		Thrombocytopénie	73	52
		Anémie	72	58
		Leucopénie	54	53
		Lymphopénie*	45	43
		Neutropénie fébrile	12	11
		Coagulopathie ²	15	2
Hypofibrinogénémie*	12	2		
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines [#]	88	4
	Fréquent	Lymphohistiocytose hémophagocytaire [#]	3	2
		Hypogammaglobulinémie*	9	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypocalcémie	27	5
		Hypophosphatémie	26	8
		Diminution de l'appétit	22	2
		Hypokaliémie	20	3
		Hypoalbuminémie	19	1
		Hyponatrémie	17	3
Affections psychiatriques	Fréquent	Hypomagnésémie	16	0
		Délire ³	4	1
		Changements de personnalité ⁴	4	1
Affections du système nerveux	Très fréquent	Insomnie	9	0
		Encéphalopathie ⁵	22	4
		Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires	13	2
		Dysfonctionnement moteur ⁶	15	4
		Sensation vertigineuse*	17	1
	Céphalée	25	0	
	Fréquent	Aphasie ⁷	7	1
Parésie ⁸		6	1	

		Ataxie ⁹	6	1
		Neuropathie périphérique ¹⁰	9	2
		Tremblements*	7	0
		Neurotoxicité [#]	2	1
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie*	23	1
	Fréquent	Arythmies cardiaques ¹¹	6	2
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension*	41	8
		Hypertension	15	4
	Fréquent	Hémorragie ^{12#}	7	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Hypoxie*	12	5
		Dyspnée ^{13#}	18	3
		Toux*	25	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	28	2
		Nausées	26	1
		Vomissements	18	0
		Constipation	17	0
		Douleurs abdominales*	10	0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie	6	2
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur musculosquelettique*	43	3
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale ¹⁴	7	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre	88	6
		Fatigue*	40	6
		Frissons	23	0
		Œdème ¹⁵	22	2
		Douleur*	12	1
Investigations	Très fréquent	Élévation des transaminases*	37	16
		Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	13	7
		Augmentation de la ferritine sérique	12	3
		Augmentation du lactate déshydrogénase sanguin	11	0
		Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	10	3
	Fréquent	Augmentation de la protéine C réactive	8	2

Les effets indésirables sont rapportés à l'aide de la version 23.0 de MedDRA.

Inclut un ou plusieurs événements d'issue fatale.

* Dénomination regroupant plusieurs termes médicaux.

1 Le sepsis comprend la bactériémie et le choc septique.

2 La coagulopathie comprend le temps de céphaline activée prolongé, la coagulopathie, la coagulation intravasculaire disséminée, l'augmentation des D-dimères, l'augmentation de l'INR (rapport normalisé international), l'augmentation du taux de prothrombine et l'allongement du temps de prothrombine.

3 Le délire comprend l'agitation, le délire, les hallucinations, l'irritabilité et l'impatience.

4 Les changements de personnalité comprennent l'apathie, l'affect abrasé et la réduction de l'expression faciale.

5 L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, le trouble cognitif, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, les troubles de l'attention, la léthargie, l'encéphalite non infectieuse, le retard psychomoteur et les troubles du sommeil.

6 Le dysfonctionnement moteur comprend la bradykinésie, le phénomène de la roue dentée, la dysgraphie, la micrographie, la rigidité musculaire, la myoclonie, le parkinsonisme, l'anomalie posturale et la stéréotypie.

7 L'aphasie comprend la dysarthrie, la lenteur d'élocution et les troubles de la parole.

8 La parésie comprend la paralysie du nerf crânien.

9 L'ataxie comprend l'ataxie, les troubles de l'équilibre et les troubles de la marche.

10 La neuropathie périphérique comprend la neuropathie motrice/sensorielle périphérique.

11 Les arythmies cardiaques comprennent la tachycardie supraventriculaire/ventriculaire.

12 L'hémorragie comprend l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hémoptysie, l'hémorragie post-procédurale, l'hémorragie pulmonaire, l'hémorragie rétinienne et l'hémorragie sous-arachnoïdienne.

13 La dyspnée comprend la dyspnée, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.

14 L'insuffisance rénale comprend l'insuffisance rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sérique et l'insuffisance rénale chronique.

15 Les œdèmes comprennent les œdèmes généralisé, périphérique et localisé.

Description d'effets indésirables spécifiques

Syndrome de relargage des cytokines

Un SRC est survenu chez 88 % (n=157) des patients ; 83 % (n = 149) des patients ont eu des événements de SRC qui étaient de grade 1 ou de grade 2, 4 % (n = 7) des patients ont eu des événements de SRC de grade 3 ou de grade 4 et <1 % (n = 1) des patients ont eu des événements de SRC de grade 5. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (n = 155) des patients se sont rétablis du SRC.

La durée du SRC était ≤ 14 jours pour tous les patients sauf un qui a eu un SRC d'une durée de 97 jours compliquée par une LHH/SAM secondaire avec une issue fatale ultérieure. Les signes ou symptômes les plus fréquents (≥ 10 %) associés au SRC comprenaient la pyrexie (85 %), l'hypotension (34 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (18 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (13 %). Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Toxicités neurologiques

Une toxicité neurologique est survenue chez 20 % des patients (n=35) ; 7 % (n=12) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 3 ou 4 et <1 % (n=1) des patients ont eu une toxicité neurologique de grade 5.

Un ICANS est apparu chez 13 % des patients (n = 24), dont 2 % (n = 4) ont présenté un ICANS de grade 3 ou 4. Les symptômes comprenaient l'aphasie, la lenteur de l'élocution, la dysgraphie, l'encéphalopathie, un niveau de conscience diminué et un état confusionnel.

Des effets indésirables de toxicité neurologique après la résolution du SRC et/ou de l'ICANS sont survenus chez 11% des patients (n=20). Divers symptômes de sévérité variable ont été observés, notamment des troubles de la conscience, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des troubles du mouvement, des déficiences mentales, des troubles des nerfs crâniens et des neuropathies périphériques. Neuf de ces 20 patients avaient également déjà précédemment présenté un ICANS.

Trois pour cent des patients (n = 6 ; tous de sexe masculin) ont présenté un ensemble d'effets indésirables d'ordre moteur et neurocognitif, y compris des troubles d'ordre moteur (par ex. micrographie, tremblements), cognitif (par ex. perte de mémoire, troubles de l'attention) et de changement de personnalité (par ex. réduction de l'expression faciale, affect abrasé), souvent

d'apparition discrète (par ex. micrographie, manque d'affect), qui ont évolué chez certains patients vers une incapacité à travailler ou à prendre soin de soi. Le délai médian d'apparition des premiers symptômes était de 33 jours (intervalle de 14 à 108 jours). Ces patients présentaient tous une combinaison de deux ou plusieurs facteurs tels qu'une charge tumorale élevée au départ (plasmocytes de la moelle osseuse $\geq 80\%$ ou pic M sérique ≥ 5 g/dL ou chaîne légère libre sérique $\geq 5\ 000$ mg/L), un SRC antérieur de grade 2 ou plus, un ICANS antérieur et une expansion et une persistance élevées des cellules CAR-T. Le traitement par lévodopa/carbidopa (n = 2), n'a pas été efficace pour améliorer la symptomatologie chez ces patients.

L'un de ces six patients a connu une issue fatale attribuée à la neurotoxicité, et deux patients présentaient une neurotoxicité en cours au moment de leur décès ; les décès étaient dus à une infection. Parmi les patients restants qui ont signalé des effets indésirables de toxicité neurologique après résolution du SRC et/ou de l'ICANS, deux patients ont connu une issue fatale avec une neurotoxicité en cours au moment du décès ; les décès étaient dus respectivement à une insuffisance respiratoire et une septicémie.

Cytopénie prolongée

Les cytopénies de grade 3 ou 4 au Jour 1 après l'administration, non résolues en grade 2 ou moins au Jour 30 après la perfusion de CARVYKTI, comprenaient la thrombocytopénie (37 %), la neutropénie (35 %) et la lymphopénie (22 %). Après le Jour 60 suivant l'administration de CARVYKTI, 26 %, 13 % et 3 % des patients ont présenté une lymphopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, respectivement, après la résolution initiale de leur cytopénie de grade 3 ou 4.

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

Tableau 5 : Incidences des cytopénies prolongées après le traitement par CARVYKTI (N = 179)

	Grade 3/4 (%) après l'administration du Jour 1	Grade initial 3/4 (%) non résolu^a à un grade ≤ 2 au Jour 30	Grade initial 3/4 (%) non résolu^a à un grade ≤ 2 au Jour 60	Incidence du grade 3/4 (%) > Jour 60 (après la récupération initiale^a du grade 3/4)
Thrombopénie	95 (53 %)	66 (37 %)	43 (24 %)	6 (3 %)
Neutropénie	174 (97 %)	62 (35 %)	27 (15 %)	24 (13 %)
Lymphopénie	177 (99 %)	40 (22 %)	22 (12 %)	47 (26 %)

^a Le résultat de laboratoire ayant le plus mauvais grade de toxicité est utilisé pour le jour du calendrier correspondant. Définition de la récupération : doit avoir 2 résultats consécutifs de grade ≤ 2 à des jours différents si la période de récupération est ≤ 10 jours.

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

Thrombocytopénie : Grade 3/4 - Numération des plaquettes $< 50\ 000$ cellules/ μ L.

Neutropénie : Grade 3/4 - Numération des neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/ μ L.

Lymphopénie : Grade 3/4 - Numération des lymphocytes $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L.

Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients traités.

Infections graves

Des infections sont survenues chez 45% des patients (n=80) ; 14% des patients (n=25) ont présenté des infections de grade 3 ou 4, et des infections mortelles sont survenues chez 3% des patients (n=5) ; abcès pulmonaire, sepsis, choc septique, pneumonie due au COVID-19 et colites à *Clostridium difficile*. Les infections de grade 3 ou plus les plus fréquemment rapportées ($\geq 2\%$) étaient la pneumonie et le sepsis. Une neutropénie fébrile a été observée chez 9 % des patients, dont 3 % ont présenté une neutropénie fébrile grave. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie est survenue chez 9 % des patients, 1 % des patients présentant une hypogammaglobulinémie de grade 3 ou 4. Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance et les recommandations de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de CARVYKTI a été évaluée à l'aide d'un test validé pour la détection d'anticorps de liaison contre CARVYKTI avant la dose et à plusieurs moments après la perfusion. Dans l'ensemble des études (N=179), 37 des 175 patients (21,1 %) avec les échantillons appropriés étaient positifs pour les anticorps anti-ciltacabtagene autoleucel. Il n'y a pas eu de preuves claires que les anticorps anti-produit observés ont eu un impact sur la sécurité d'emploi de CARVYKTI. De plus, l'analyse de l'étude MMY2001 (N=97) n'a pas montré de preuves claires suggérant que les anticorps anti-produit observés ont eu un impact sur la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance de CARVYKTI, sur son efficacité ou sa sécurité d'emploi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L0XX

Mécanisme d'action

CARVYKTI est une immunothérapie par lymphocytes T autologues, génétiquement modifiés, dirigés contre le BCMA, qui implique la reprogrammation des propres lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui expriment le BCMA. Le BCMA est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée B du myélome multiple malin, ainsi que des lymphocytes B et des plasmocytes à un stade avancé de leur développement. La protéine CAR de CARVYKTI présente deux anticorps à domaine unique ciblant le BCMA conçus pour conférer une grande spécificité contre le BCMA humain, un domaine de costimulation 4-1BB et un domaine cytoplasmique de signalisation CD3-zeta (CD3 ζ). En se liant aux cellules exprimant le BCMA, le CAR favorise l'activation des lymphocytes T, leur expansion et l'élimination des cellules cibles.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

Au total, 113 patients ont subi une leucaphérèse ; CARVYKTI a été fabriqué pour tous les patients. Le délai médian entre le lendemain de la réception du matériel de leucaphérèse à l'usine de fabrication et la délivrance du médicament pour la perfusion était de 29 jours (intervalle de 23 à 64 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse initiale et la perfusion de CARVYKTI était de 47 jours (intervalle de 41 à 167 jours).

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

CARVYKTI a été administré en perfusion IV unique 5 à 7 jours après le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive (cyclophosphamide 300 mg/m² par jour par voie intraveineuse et fludarabine 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 la perfusion de CARVYKTI et pendant au moins 10 jours après. 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).

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques et de référence

Ensemble d'analyse	Tous les patients traités (N=97)	Tous les patients ayant effectué la leucaphérèse (N=113)
Age (années)		
Catégorie, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 - 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Médiane (intervalle)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sexe		
Masculin n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Féminin n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Ethnie		
Amérindiens ou natifs de l'Alaska	1 (1)	1 (1)
Asiatiques	1 (1)	1 (1)
Noirs ou Afro-américains	17 (17,5)	17 (15)
Natifs d'Hawaii ou d'autres îles du Pacifique	1 (1)	1 (1)
Caucasiens	69 (71)	83 (73,5)
Multiethniques	0	0
Non communiqué	8 (8)	10 (9)
Score ECOG avant perfusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Stade ISS au début de l'étude n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Clairance de la créatinine/eGFR (MDRD) (mL/min/1,73m²)		
Médiane (intervalle)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2 ; 177,8)

Délai entre le diagnostic initial de myélome multiple et le recrutement (années)		
Médiane (intervalle)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Présence de plasmocytomes extramédullaires n (%)		
Oui	13 (13)	NA ^a
Non	84 (87)	NA ^a
Risque cytogénétique au début de l'étude n (%)		
Risque standard	68 (70)	70 (62)
Risque élevé	23 (24)	28 (25)
Délétion 17p	19 (20)	22 (19,5)
T (4 ; 14)	3 (3)	5 (4)
T (14 ; 16)	2 (2)	3 (3)
Non connu	6 (6)	15 (13)
Expression tumeur BCMA (%)		
Médiane (intervalle)	80 (20 ; 98)	80 (20 ; 98)
Nombre de lignes de thérapies antérieures pour le myélome multiple		
Médiane (intervalle)	6 (3 ; 18)	5 (3 ; 18)
Traitement antérieur par PI+IMiD+anticorps anti-CD38 n (%)	97 (100)	113 (100)
Autologue SCT antérieure n (%)	87 (90)	99 (88)
Allogénique SCT antérieure n (%)	8 (8)	8 (7)
Réfractaire à tout moment à un traitement antérieur n (%)	97 (100)	113 (100)
Réfractaire à PI+IMiD+ anticorps anti-CD38 n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antérieure	96 (99)	112 (99)

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

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

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

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

Ensemble d'analyse	Tous les patients traités (N=97)	Tous les patients ayant effectué la leucaphérèse (N=113)
Taux de réponse globale (RCs^a + TBRP + RP) n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
IC à 95%	(92,7 ; 99,7)	(76,0 ; 90,3)
Réponse complète stringente (RCs) ^a n (%)	78 (80,4)	78 (69)
Très bonne réponse partielle (TBRP) n (%)	14 (14,4)	14 (12,4)
Réponse partielle (RP) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Durée de la réponse (DR) (mois)		
Médiane (IC à 95%)	21,8 (21,8 ; NE)	-
Durée de la réponse si la meilleure réponse est (RCs) ^a (mois)		
Médiane (IC à 95%)	NE (21,8 ; NE)	-

Délai de réponse (mois) Médiane (intervalle)	0,95 (0,9 ; 10,7)	-
Taux de MRD négative n (%)^b IC à 95% (%)	56 (57,7) (47,3 ; 67,7)	56 (49,6) (40,0 ; 59,1)
Patients avec MRD négative et RCs n (%) ^b IC à 95% (%)	42 (43,3) (33,3 ; 53,7)	42 (37,2) (28,3 ; 46,8)

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

Remarques : sur la base d'une durée médiane de suivi de 18 mois

^a Toutes les réponses complètes étaient des RC stringentes.

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

Population pédiatrique

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

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament sont attendues..

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de CARVYKTI a été évaluée chez 97 patients atteints de myélome multiple et recevant une perfusion unique de CARVYKTI à la dose médiane de $0,71 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs/kg (intervalle : $0,51 \times 10^6$ à $0,95 \times 10^6$ lymphocytes/kg).

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

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de CARVYKTI chez les patients atteints de myélome multiple

Paramètre	Résumé des statistiques	N = 97
C_{max} (copies/ μ g d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	48 692 (27 174), 97
t_{max} (jour)	Médiane (intervalle), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
ASC _{0-28j} (copies*jour/ μ g d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	504 496 (385 380), 97
ASC _{0-dernière} (copies*jour/ μ g d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	1 098 030 (1 387 010), 97
ASC _{0-6m} (copies*jour/ μ g d'ADN génomique)	Moyenne (ET), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (jour)	Moyenne (ET), n	23,5 (24,2), 42
$t_{dernière}$ (jour)	Médiane (intervalle), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Après l'expansion cellulaire, la phase de persistance de CARVYKTI a été observée pour tous les patients. Au moment de l'analyse (n = 65), le temps médian pour que les niveaux de transgènes CAR dans le sang périphérique reviennent au niveau de référence avant la dose était d'environ 100 jours (intervalle : 28-365 jours) post-perfusion.

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

grande variabilité interindividuelle.

Populations particulières

La pharmacocinétique de CARVYKTI (C_{\max} et ASC_{0-28j}) n'a pas été impactée par l'âge (intervalle 43-78 ans, y compris chez les patients < 65 ans (n = 62 ; 63,9 %), 65-75 ans (n = 27 ; 27,8 %) et > 75 ans (n = 8 ; 8,2 %).

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Le risque de mutagenèse insertionnelle survenant lors de la fabrication de CARVYKTI après transduction de lymphocytes T humains autologues avec un vecteur lentiviral (LV) intégrateur a été évalué en examinant le schéma d'intégration du vecteur dans CARVYKTI avant perfusion. Cette analyse du site d'insertion génomique a été réalisée sur des produits CARVYKTI issus de 7 échantillons provenant de 6 patients atteints de myélome multiple et de 3 échantillons provenant de 3 donneurs sains. Il n'y avait aucune preuve d'intégration préférentielle près des gènes concernés.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude animale sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec CARVYKTI.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de CARVYKTI sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor CS5 (contient du diméthylsulfoxyde)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

9 mois.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

CARVYKTI doit être stocké et transporté en phase vapeur d'azote liquide ($\leq -120^{\circ}\text{C}$) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de s'assurer que les cellules viables soient disponibles pour l'administration au patient.

Le médicament décongelé ne doit pas être agité, recongelé ou réfrigéré.

Conserver la poche de perfusion dans la cassette cryogénique en aluminium.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

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

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

Chaque poche de perfusion est emballée dans une cassette cryogénique en aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

CARVYKTI doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent CARVYKTI doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, des vêtements de protection et protection des yeux) pour éviter la transmission éventuelle de maladies infectieuses.

CARVYKTI doit rester en permanence à une température $\leq -120^{\circ}\text{C}$, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour la perfusion.

Préparation avant perfusion

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

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

Décongélation

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

Administration

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

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

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

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

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

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

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

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

EU/1/22/1648/001

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S)
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-
AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Janssen Pharmaceuticals Inc.
1000 U.S. Route 202 South
Raritan, NJ, USA 08869

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Programme de distribution contrôlée et disponibilité du tocilizumab

Pour minimiser les risques de SRC (y compris LHH) et de neurotoxicité (y compris ICANS et autres neurotoxicités) associés au traitement de CARVYKTI, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

devra s'assurer que les centres qui dispensent CARVYKTI sont qualifiés conformément au programme de distribution contrôlée convenu en :

- assurant un accès immédiat, sur site, à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion de CARVYKTI. Dans les 8 heures suivant chaque administration de tocilizumab, le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, le titulaire de l'AMM s'assurera que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.

CARVYKTI ne sera fourni qu'aux centres qualifiés et uniquement si les professionnels de santé (PDS) impliqués dans le traitement d'un patient ont terminé le programme de formation PDS.

Programme éducatif : avant le lancement de CARVYKTI dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique avec l'autorité nationale compétente.

Programme éducatif PDS

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où CARVYKTI est commercialisé, tous les professionnels de la santé qui sont censés prescrire, dispenser et administrer CARVYKTI doivent bénéficier des conseils :

- pour accroître la sensibilisation au SRC (y compris LHH) et à la neurotoxicité (y compris ICANS et autres neurotoxicités) et sa surveillance, sa prévention et sa gestion appropriées, y compris l'importance de la disponibilité sur place du tocilizumab avant de traiter un patient.
- pour faciliter le conseil aux patients des informations pertinentes.
- sur la déclaration de ces effets indésirables graves associés à CARVYKTI.
- avant de traiter un patient, s'assurer que le tocilizumab est disponible sur site pour chaque patient ; dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, s'assurer que des alternatives thérapeutiques pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site.

Formation à la manipulation du médicament

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les PDS et autres membres du personnel impliqués dans le transport, le stockage, la décongélation, la préparation ou la manipulation de CARVYKTI reçoivent une formation pour :

- accroître la sensibilisation au risque potentiel important de diminution de la viabilité cellulaire en raison d'une manipulation ou d'une préparation inappropriée du médicament.
- fournir des conseils sur les précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer CARVYKTI (c'est-à-dire comment vérifier le médicament avant l'administration, comment décongeler et comment administrer).

Programme éducatif Patient

Pour informer et expliquer aux patients :

- les risques de SRC (y compris LHH) et de neurotoxicité (y compris ICANS et autres neurotoxicités) associés à CARVYKTI et accroître la sensibilisation aux symptômes nécessitant des soins médicaux immédiats.
- la nécessité de porter la carte d'alerte patient à tout moment et de la partager avec tout professionnel de santé prodiguant des soins (y compris en cas d'urgence) afin que le professionnel de santé puisse contacter le professionnel de santé responsable du traitement par CAR-T.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin de mieux caractériser la sécurité et l'efficacité à long terme de CARVYKTI chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude de suivi à long terme des patients précédemment traités par ciltacabtagene autoleucl.	Juin 2043
Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de CARVYKTI chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle de sécurité post-autorisation sur la base d'un registre.	Décembre 2042
Afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de CARVYKTI chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle de sécurité post-autorisation sur la base de données patient provenant principalement de la région UE.	Décembre 2042

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de CARVYKTI chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit soumettre le résultat final de l'étude pivot CARTITUDE-1 (MMY2001).	Décembre 2022
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de CARVYKTI chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, le titulaire de l'AMM doit soumettre le résultat de l'étude de phase 3 CARTITUDE-4 (MMY3002).	Décembre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR/CASSETTE CRYOGENIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ à $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion
ciltacabtagene autoleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-BCMA.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Cryostor CS5 (contient du diméthylsulfoxyde)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

Poche de dispersion cellulaire de 30 mL ou 70 mL.

Voir la fiche d'informations du lot patient.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas irradier.

NE PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Ne pas secouer.

Ne pas réfrigérer.

Identifier correctement le destinataire et le produit.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ≤ -120 °C.
Ne pas décongeler le médicament jusqu'à son utilisation.
Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Contient des cellules sanguines humaines. Le médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé selon les directives locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/22/1648/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
Nom du patient :
Date de naissance du patient/<Patient né le> :
Code Européen Unique/<SEC> :
Poche N° :
Commande N° :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ à $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion
ciltacabtagene autoleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)
Pour usage intraveineux uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot
Nom du patient :
Date de naissance du patient / <Patient né le > :
Code Européen Unique / <SEC > :
Poche N° :
Commande N° :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Poche de dispersion cellulaire de 30 mL ou 70 mL.
Voir la fiche d'informations du lot patient.

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.
Vérifier l'identité du patient.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATIONS DU LOT PATIENT
INCLUS AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ à $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion
ciltacabtagene autoleucel (lymphocytes T viables CAR-positifs)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-BCMA.
Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Numéro de lot	Poche N°	Poids du patient (kg)	Volume total (mL)	Dose de produit par poche

Une cassette cryogénique en aluminium contenant une poche stérile pour perfusion emballée individuellement.

4. DOSE DU MEDICAMENT

La dose cible est de $0,75 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel (n'excédant pas $1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs).

Patients de 100 kg et moins : $0,5 - 1,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel.

Patients de plus de 100 kg : $0,5 - 1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs (non basée sur le poids).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

CONSERVER CE DOCUMENT ET L'AVOIR À DISPOSITION PENDANT LA PREPARATION DE L'ADMINISTRATION DE CARVYKTI.

Pour usage autologue uniquement.

Ne pas irradier.

NE PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.

Ne pas secouer.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Identifier correctement le destinataire et le produit.

7. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver et transporter congelé (≤ -120 °C). À conserver dans la cassette cryogénique en aluminium, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit prêt pour la décongélation et la perfusion. Placer la poche de perfusion dans un sac en plastique scellable avant la décongélation. Ne pas ouvrir la poche avant la décongélation. Le produit décongelé ne doit pas être recongelé.

8. DATE DE PEREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPECIFIQUES AU LOT

Fabriqué par :	
Date de fabrication :	
Date de péremption :	JJ/MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Contient des cellules génétiquement modifiées. Le médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé selon les lignes directrices locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine.

10. CODES DON ET PRODUIT

INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Nom du patient :

Date de naissance du patient/<Patient né le> :

Code Européen Unique/<SEC> :

Commande N° :

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/22/1648/001

B. NOTICE

Notice: Information du patient

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion ciltacabtagene autoleucel (lymphocytes T viables CAR+)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Le médecin ou l'infirmier/ère vous remettra une Carte d'Alerte Patient qui contient des informations importantes sur la sécurité du traitement par CARVYKTI. Lisez-la attentivement et suivez les instructions qu'elle contient.
- Gardez la Carte d'Alerte Patient avec vous à tout moment et montrez-la à tous les médecins ou infirmier/ères qui vous examinent ou si vous allez à l'hôpital.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que CARVYKTI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir CARVYKTI
3. Comment CARVYKTI vous sera-t-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CARVYKTI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CARVYKTI et dans quels cas est-il utilisé

- CARVYKTI est un type de médicament appelé « thérapie cellulaire génétiquement modifiée », qui est fabriqué spécialement pour vous à partir de vos propres globules blancs, appelés lymphocytes T.
- CARVYKTI est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple. Il est administré lorsqu'au moins trois autres types de traitement n'ont pas fonctionné ou ont échoué.

Comment agit CARVYKTI ?

- Les globules blancs prélevés dans votre sang sont modifiés au laboratoire afin d'insérer un gène qui leur permet de produire une protéine appelée récepteur antigénique chimérique (CAR).
- Le CAR peut se fixer à une protéine spécifique à la surface des cellules myélomateuses, permettant à vos globules blancs de reconnaître et d'attaquer les cellules myélomateuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir CARVYKTI

CARVYKTI ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans les médicaments qui vous seront administrés afin de réduire le nombre de globules blancs dans votre sang (chimiothérapie lymphodéplétive) avant le traitement par CARVYKTI (voir rubrique 3, comment CARVYKTI vous sera-t-il administré ?)

Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que CARVYKTI ne vous soit administré si vous avez :

- des problèmes en cours ou des antécédents neurologiques - tels que des convulsions, un accident vasculaire cérébral, une perte de mémoire ou une aggravation de celle-ci
- des problèmes pulmonaires, cardiaques ou de tension artérielle (basse ou élevée)
- des problèmes rénaux ou hépatiques.
- des signes ou symptômes d'une réaction du greffon contre l'hôte. Cela se produit lorsque des cellules transplantées attaquent votre corps, provoquant des symptômes tels que des éruptions cutanées, nausées, vomissements, diarrhées et la présence de sang dans les selles.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de recevoir CARVYKTI.

Examens et contrôles

Avant de vous administrer CARVYKTI, votre médecin va :

- vérifier les niveaux de cellules sanguines dans votre sang
- contrôler vos poumons, votre cœur et votre tension artérielle
- rechercher des signes d'infection ; toute infection sera traitée avant que vous ne receviez CARVYKTI
- vérifier si votre cancer s'aggrave
- vérifier si vous avez une hépatite B, une hépatite C ou une infection par le VIH
- vérifier si vous avez été vacciné(e) au cours des 6 dernières semaines ou si vous prévoyez de l'être dans les prochains mois.

Après que vous ayez reçu CARVYKTI, votre médecin va :

- vérifier régulièrement votre sang, car le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre, des frissons ou tout autre signe ou symptôme d'infection, si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous avez des bleus ou des saignements.

Attention aux effets indésirables graves

Il existe des effets indésirables graves dont vous devez informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère et qui pourraient nécessiter que vous consultiez un médecin. Voir la rubrique 4 « Effets indésirables graves ».

Enfants et adolescents

CARVYKTI ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge et son efficacité et sa sécurité ne sont pas connues.

Autres médicaments et CARVYKTI

Avant de recevoir CARVYKTI, informez votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, et en particulier :

- des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que les corticoïdes.

Ces médicaments peuvent interférer avec les effets de CARVYKTI.

Vaccins et CARVYKTI

Vous ne pouvez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines précédant la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) destinée à préparer votre organisme à recevoir CARVYKTI.
- après le traitement CARVYKTI, pendant la restauration de votre système immunitaire.

Adressez-vous à votre médecin si vous avez besoin d'être vacciné.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

- En effet, les effets de CARVYKTI chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont pas connus.
- CARVYKTI peut être dangereux pour votre enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être après un traitement par CARVYKTI, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. CARVYKTI ne doit être administré que si les résultats montrent que vous n'êtes pas enceinte.

Si vous avez reçu un traitement par CARVYKTI, vous devez discuter de tout projet de grossesse avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CARVYKTI peut affecter gravement votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines provoquant des effets indésirables comme :

- une sensation de fatigue
- des problèmes d'équilibre et de coordination
- une sensation de confusion, faiblesse ou étourdissement.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à au moins 8 semaines après avoir reçu CARVYKTI et si ces symptômes reviennent.

CARVYKTI contient du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la kanamycine.

Ce médicament contient du DMSO (substance utilisée pour conserver les cellules congelées) et peut contenir des traces de kanamycine (antibiotique de type « aminoglycoside »), tous deux pouvant parfois provoquer des réactions allergiques. Votre médecin vous surveillera pour tous signes d'une éventuelle réaction allergique.

3. Comment CARVYKTI vous sera-t-il administré ?

CARVYKTI vous sera toujours administré par un professionnel de santé dans un centre de traitement agréé.

Fabrication de CARVYKTI à partir de vos propres cellules sanguines

CARVYKTI est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. On vous prélèvera des cellules sanguines pour préparer votre médicament.

- Votre médecin prélèvera un peu de votre sang à l'aide d'un cathéter (tube) placé dans votre veine.
- Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang - le reste de votre sang sera réinjecté dans votre veine. Ce processus est appelé « leucaphérèse ».
- Ce processus peut prendre de 3 à 6 heures et doit parfois être répété.
- Vos globules blancs seront envoyés au centre de fabrication où ils seront modifiés pour fabriquer CARVYKTI. Ce processus prend environ 4 semaines.
- Pendant que CARVYKTI est fabriqué vous pouvez recevoir d'autres médicaments pour traiter le myélome multiple. Cela permet d'éviter que la maladie ne s'aggrave.

Médicaments administrés avant le traitement par CARVYKTI

Quelques jours avant - vous recevrez un traitement appelé « chimiothérapie lymphodéplétive » pour préparer votre corps à recevoir CARVYKTI. Ce traitement réduit le nombre de globules blancs dans votre sang, de sorte que les globules blancs génétiquement modifiés contenus dans CARVYKTI peuvent croître en nombre lorsqu'ils sont réintroduits dans votre organisme.

30 à 60 minutes avant - on peut vous administrer d'autres médicaments. Ceux-ci peuvent inclure :

- des antihistaminiques afin de prévenir une réaction allergique - comme la diphenhydramine
- des médicaments contre la fièvre - comme le paracétamol.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vérifiera soigneusement que le traitement par CARVYKTI que vous recevez provient de vos propres globules blancs.

Comment CARVYKTI vous est administré

CARVYKTI est un traitement unique. Il ne vous sera pas administré une nouvelle fois.

- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera CARVYKTI à l'aide d'une perfusion dans votre veine. Cela s'appelle une « perfusion intraveineuse » et dure généralement moins de 60 minutes.

CARVYKTI est la version génétiquement modifiée de vos globules blancs.

- Votre professionnel de santé manipulant CARVYKTI prendra les précautions appropriées (port de gants, de lunettes et couverture de la peau endommagée par un pansement imperméable). Ceci afin de prévenir le risque de transmission de maladies infectieuses.
- Il suivra également les directives locales pour nettoyer ou éliminer tout matériel ayant été en contact avec CARVYKTI.

Après avoir reçu CARVYKTI

- Prévoyez de rester près de l'hôpital où vous avez été traité(e) pendant au moins 4 semaines après avoir reçu CARVYKTI.
 - Vous devrez retourner à l'hôpital tous les jours pendant au moins 14 jours après avoir reçu CARVYKTI. Cela permet à votre médecin de vérifier l'efficacité de votre traitement et de vous prendre en charge en cas d'effets indésirables. Si vous développez des effets indésirables graves, vous devrez peut-être rester à l'hôpital jusqu'à ce que ces effets indésirables soient maîtrisés et que vous puissiez sortir en toute sécurité.
 - Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou un centre de traitement agréé dès que possible pour prendre un nouveau rendez-vous.
- Il vous sera demandé de vous inscrire dans un registre pendant au moins 15 ans afin de suivre votre état de santé et de mieux comprendre les effets à long terme de CARVYKTI.
- La présence de CARVYKTI dans votre sang peut conduire à ce que certains tests commerciaux de dépistage du VIH donnent à tort un résultat positif alors que vous êtes peut-être séronégatif/ve.
- Ne faites pas de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules destinées à une greffe après avoir reçu CARVYKTI.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

CARVYKTI peut provoquer des effets indésirables qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger.

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, qui peuvent être sévères et potentiellement mortels.

- Une réaction immunitaire grave connue sous le nom de « syndrome de relargage des cytokines » (SRC), dont les signes sont les suivants :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- frissons, fièvre (38 °C ou plus),
- accélération du rythme cardiaque, difficulté à respirer,

- diminution de la tension artérielle qui peut provoquer des vertiges ou des étourdissements.
- Effets sur votre système nerveux, dont les symptômes peuvent apparaître plusieurs jours ou plusieurs semaines après que vous ayez reçu la perfusion, et peuvent être initialement discrets. Certains de ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS) :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- sensation de confusion,
- baisse de la vigilance, désorientation, anxiété, perte de mémoire,
- difficulté à parler ou troubles de l'élocution,
- mouvements plus lents, changements dans l'écriture

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) :

- perte de coordination, altération des mouvements et de l'équilibre,
- difficultés à lire, écrire et comprendre les mots,
- altération de la personnalité, pouvant se manifester par une baisse de production verbale, un désintérêt pour les activités et une réduction de l'expression faciale.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, consultez immédiatement un médecin.

Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables sont énumérés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- nez, sinus ou gorge infectés (rhume)
- infection bactérienne
- toux et essoufflement
- maux de tête
- douleur, y compris des douleurs musculaires et articulaires
- douleur à l'estomac
- œdème causé par l'accumulation de liquide dans le corps
- sensation de grande fatigue
- nausées (envie de vomir), diminution de l'appétit, constipation, vomissements, diarrhée
- difficultés avec les mouvements, notamment des spasmes musculaires, une raideur musculaire
- tests sanguins anormaux indiquant :
 - une faible numération des globules blancs (incluant neutrophiles et lymphocytes), ce qui peut survenir avec une infection et de la fièvre
 - un faible taux de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler) et de globules rouges
 - de faibles taux de calcium, de sodium, de potassium, de magnésium, de phosphate dans le sang
 - un faible taux d'albumine, un type de protéine du sang
 - un faible taux de « fibrinogène », un type de protéine du sang, qui rend plus difficile la formation de caillots
 - une augmentation du taux d'une protéine du sang appelée « ferritine »
 - une augmentation des taux d'enzymes dans le sang appelées « phosphatase alcaline », « lactate déshydrogénase », « gamma-glutamyltransférase » et « transaminases »
- faible taux d'oxygène dans le sang causant un essoufflement, une toux, des maux de tête et une confusion
- une augmentation de la pression sanguine

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) :

- lésions neurologiques pouvant entraîner des picotements, des engourdissements, des douleurs ou une perte de la sensation de douleur

- rythme cardiaque anormal
- saignement, qui peut être grave, appelé « hémorragie »
- insuffisance rénale
- pneumonie (infection pulmonaire)
- infection virale
- infection grave dans tout le corps (sepsis)
- réaction immunitaire grave impliquant les cellules sanguines - peut entraîner une hypertrophie du foie et de la rate, appelée « lymphohistiocytose hémophagocytaire » ou « syndrome d'activation macrophagique »
- tremblements
- difficulté à dormir
- légère faiblesse musculaire causée par des lésions neurologiques
- taux élevé de « bilirubine » dans le sang
- augmentation du taux d'une protéine appelée « protéine C réactive » dans le sang, qui peut indiquer une infection ou une inflammation
- un faible taux d'anticorps appelés immunoglobulines dans le sang, ce qui peut entraîner des infections
- confusion sévère
- un type d'infection par un virus herpétique appelé « cytomégalovirus »

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus. N'essayez pas de traiter vos symptômes par vous-même avec d'autres médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CARVYKTI

Les informations suivantes sont destinées aux médecins uniquement.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du récipient et sur la poche de perfusion après « EXP ».

A conserver congelé en phase vapeur de l'azote liquide (≤ -120 °C) jusqu'à décongélation pour utilisation.

Ne pas recongeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CARVYKTI

La substance active est le ciltacabtagene autoleucel.

Chaque poche de perfusion de CARVYKTI contient une dispersion de cellules contenant $3,2 \times 10^6$ à $1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs, en suspension dans une solution de cryoconservation.

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

Les autres composants sont une solution (Cryostor CS5) utilisée pour préserver les cellules congelées (voir rubrique 2, CARVYKTI contient du DMSO et de la kanamycine).

Ce médicament contient des cellules humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente CARVYKTI et contenu de l’emballage extérieur

CARVYKTI est une dispersion cellulaire incolore à blanche, comprenant des nuances de blanc, de jaune et de rose, pour perfusion, fournie dans une poche de perfusion respectivement de 50 mL ou 250 mL, emballée individuellement dans une cassette cryogénique en aluminium.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

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

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

CARVYKTI doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé, qui manipulent CARVYKTI doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, vêtements de protection et protection des yeux) pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

CARVYKTI doit rester en permanence à une température < -120 °C, jusqu'à ce que le contenu de la poche soit décongelé pour la perfusion.

Préparation avant administration

Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion de CARVYKTI. Confirmer à l'avance l'heure de la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation afin que CARVYKTI soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt. Une fois décongelé, le médicament doit être administré immédiatement et la perfusion doit être terminée dans les 2 heures et 30 minutes.

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

Décongélation

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

Administration

- CARVYKTI est destiné à un usage unique autologue uniquement.
- Avant la perfusion et pendant la période de rétablissement, s'assurer que le tocilizumab et l'équipement d'urgence sont disponibles pour être utilisés. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, veiller à ce que des mesures alternatives pour traiter le SRC de manière appropriée à la place du tocilizumab soient disponibles sur site.
- Confirmer l'identité du patient à l'aide des identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion CARVYKTI et la fiche d'informations du lot patient. Ne pas perfuser CARVYKTI si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois décongelé, le contenu entier de la poche CARVYKTI doit être administré par

perfusion intraveineuse dans un délai de 2 heures et 30 minutes à température ambiante (20 °C à 25 °C) à l'aide de perfuseurs équipés d'un filtre en ligne. La perfusion dure généralement moins de 60 minutes.

- Ne PAS utiliser de filtre anti-leucocytaire.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion de CARVYKTI pour disperser les agrégats cellulaires.
- Une fois que tout le contenu de la poche de produit a été perfusé, rincer la tubulure d'administration, y compris le filtre intégré, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que tout le médicament a été administré.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

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

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ, PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE
EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.