

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**ABECMA**^{MC}

Idécabtagène vicleucl

Suspension cellulaire répartie dans un ou plusieurs sacs pour perfusion intraveineuse destinée à un patient précis, avec une dose cible de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs dans un intervalle thérapeutique de 275 à 520×10^6 lymphocytes T CAR-positifs

Norme reconnue

Autre antinéoplasique (code du Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique [ATC]) : L01X)

« Abecma (idécabtagène vicleucl), une immunothérapie autologue à lymphocytes T génétiquement modifiés dirigée vers un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), indiqué pour :

- le traitement des patients adultes présentant un myélome multiple qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré,

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

Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb
2344, boul. Alfred-Nobel
Bureau 300
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A4

Date d'approbation initiale :
30 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244266

© 2021 Celgene Corporation

Abecma est une marque de commerce de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

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

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débiliteuse. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation	5
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants	15

7.1.4	Personnes âgées.....	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	19
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		23
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	23
14	ESSAIS CLINIQUES	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude	26
14.4	Immunogénicité	27
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Abecma (idécabtagène vicleucel) est une immunothérapie autologue à lymphocytes T génétiquement modifiés dirigée vers un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) et indiquée pour :

- le traitement des patients adultes présentant un myélome multiple qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré.

L'autorisation a été basée sur le taux de réponse global, le taux de réponse complète et la durabilité de la réponse dans une étude clinique à groupe unique. Une amélioration de la survie sans progression ou de la survie globale n'a pas encore été établie (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (patients âgés de moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'autorise donc pas l'utilisation d'Abecma chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (patients âgés de 65 ans ou plus) : Au cours de l'essai clinique de phase II KarMMA à groupe unique portant sur Abecma, 45 (35 %) des 128 patients traités par Abecma étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité d'Abecma n'a été observée entre ces patients et les patients âgés de moins de 65 ans (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers

).

2 CONTRE-INDICATIONS

Abecma est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Des cas de syndrome de libération des cytokines (SLC), y compris des réactions mortelles ou potentiellement mortelles, ont été signalés chez des patients recevant Abecma. Retarder le traitement par Abecma si un patient présente une infection active non maîtrisée, un trouble inflammatoire actif ou un effet indésirable grave non résolu à des traitements antérieurs. Surveiller les signes de SLC et administrer des soins de soutien, ou encore du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticostéroïdes, au besoin (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de toxicité neurologique, potentiellement graves ou potentiellement mortelles sont survenus après le traitement par Abecma, dont certains en même temps que le SLC, après la résolution du SLC ou en l'absence de SLC. Surveiller les effets indésirables neurologiques et administrer des soins de soutien, du tocilizumab (si l'effet est concomitant au SLC) ou des corticostéroïdes, au besoin (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)/syndrome d'activation macrophagique (SAM), y compris des réactions mortelles ou potentiellement mortelles, sont survenus chez des patients recevant Abecma en association avec un SLC et/ou des effets toxiques neurologiques

(voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Abecma doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans des centres de traitement spécialisés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour usage autologue uniquement. Pour administration intraveineuse seulement.

Abecma doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans des centres de traitement spécialisés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.1 Considérations posologiques

- Pour usage autologue seulement en tant que produit à perfusion unique; ne pas administrer Abecma si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.
- Pour usage intraveineux uniquement; ne pas utiliser de filtre de déleucocytation.
- Retarder la perfusion d'Abecma jusqu'à 7 jours si le patient présente une ou plusieurs des affections suivantes : effets indésirables non résolus (en particulier des effets touchant les poumons ou le cœur ou présence d'hypotension), y compris les effets indésirables dus à des chimiothérapies antérieures, infections actives ou troubles inflammatoires.
- Abecma contient jusqu'à 752 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 37,6 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte. Il faut en tenir compte lors du traitement des patients soumis à un régime hyposodé.
- Abecma contient jusqu'à 274 mg de potassium par dose. Il faut en tenir compte lors du traitement des patients présentant une insuffisance rénale.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Abecma est un traitement à dose unique réparti dans un ou plusieurs sacs pour perfusion destiné à un patient précis une seule fois.

Chaque dose d'Abecma contient une suspension de 275 à 520 x 10⁶ lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; chimeric antigen receptor). La dose cible est de 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs.

Consulter le certificat de libération pour perfusion qui accompagne le produit pour obtenir de plus amples renseignements sur la dose.

Enfants (patients âgés de moins de 18 ans) : Aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS).

Personnes âgées (patients âgés de 65 ans ou plus) : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir la section 1 INDICATIONS).

4.4 Administration

Abecma est réservé à un usage autologue uniquement. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants figurant sur la cassette et les sacs pour perfusion d'Abecma. Ne pas administrer la perfusion d'Abecma si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Préparation du patient pour la perfusion d'Abecma

Confirmer la disponibilité d'Abecma avant d'amorcer la chimiothérapie de lymphodéplétion.

Avant le traitement

Administrer la chimiothérapie de lymphodéplétion : cyclophosphamide à 300 mg/m² par voie intraveineuse (IV) et fludarabine à 30 mg/m² par voie IV pendant 3 jours.

Consulter les monographies de produits de la cyclophosphamide et de la fludarabine pour obtenir de l'information sur l'ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale.

Abecma doit être administré 2 jours après la fin de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

Retarder la perfusion d'Abecma jusqu'à 7 jours si le patient présente une ou plusieurs des affections suivantes :

- effets indésirables graves non résolus (en particulier des effets touchant les poumons ou le cœur ou présence d'hypotension), y compris effets indésirables graves dus à des chimiothérapies antérieures,
- infections actives ou troubles inflammatoires.

Prémédication

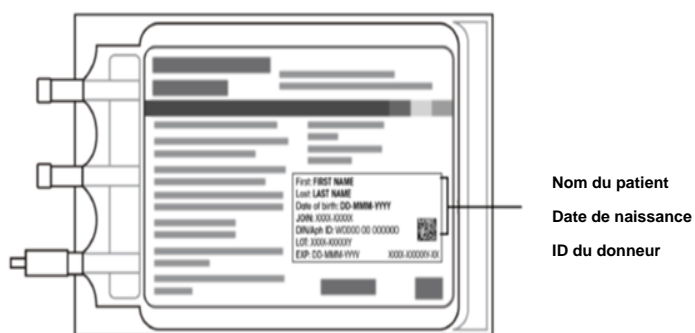
Afin de réduire au minimum le risque de réactions lors de la perfusion d'Abecma, administrer de l'acétaminophène (de 500 à 1 000 mg par voie orale) et de la diphenhydramine (12,5 mg par voie intraveineuse ou 25 à 50 mg par voie orale), ou un autre antihistaminique H1 environ 30 à 60 minutes avant la perfusion d'Abecma.

Éviter l'utilisation prophylactique de dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes à action générale, car leur utilisation peut réduire l'effet d'Abecma.

Préparation d'Abecma pour la perfusion

- Confirmation de l'identité du patient : Avant de préparer Abecma, vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants qui figurent sur la/les cassettes et le/les sac(s) pour perfusion d'Abecma.
Remarque : Le numéro d'identification du patient peut être précédé de « ID du donneur ».
- Ne pas retirer le sac pour perfusion d'Abecma de la cassette si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à perfuser. Communiquer avec la compagnie au 1-855-999-0170 si les identifiants figurant sur les étiquettes ne correspondent pas à ceux du patient.
- Une fois l'identité du patient confirmée, retirer le sac d'Abecma de la cassette et vérifier que les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette de la cassette correspondent à ceux qui figurent sur l'étiquette du sac.

Figure 1 : Sac pour perfusion d'Abecma



- Inspecter le sac pour perfusion pour y déceler toute rupture pouvant compromettre l'intégrité du contenant, telle que des coupures ou des fissures, avant de le décongeler. Si le sac est endommagé, communiquer avec la compagnie au 1-855-999-0170.
- Mettre le sac pour perfusion dans un deuxième sac stérile, conformément aux lignes directrices locales.
- Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion d'Abecma. Confirmer le temps de perfusion à l'avance et ajustez l'heure de début de la décongélation d'Abecma afin que le produit soit disponible pour la perfusion lorsque le patient sera prêt.

- Si plusieurs sacs pour perfusion ont été reçus pour le traitement, décongeler les sacs pour perfusion un à la fois.
- Décongeler Abecma à environ 37 °C dans un bain d'eau ou en suivant la méthode de décongélation à sec jusqu'à ce qu'il ne reste aucune glace visible dans le sac pour perfusion. Mélanger doucement le contenu du sac afin de disperser le matériel cellulaire agglutiné. Si des agglutinations de cellules sont toujours visibles, continuer à mélanger doucement le contenu du sac. Le fait de mélanger délicatement le contenu du sac avec les mains devrait suffire pour disperser les petites agglutinations de matériel cellulaire. Ne pas laver, centrifuger et/ou remettre en suspension Abecma dans un nouveau milieu avant de procéder à la perfusion.

Administration

- Ne PAS utiliser de filtre de déleucocytation.
- S'assurer de disposer d'au moins 2 doses de tocilizumab et d'un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de récupération (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Consulter la monographie de produit du tocilizumab pour obtenir de plus amples renseignements sur ce médicament.
- Un accès veineux central peut être utilisé pour la perfusion d'Abecma et est même recommandé chez les patients ayant un mauvais accès périphérique.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur la cassette et le sac pour perfusion d'Abecma.
- Préparer la tubulure du dispositif de perfusion avec une solution saline normale avant la perfusion.
- Perfuser Abecma dans l'heure suivant le début de la décongélation.
- Après que tout le contenu du sac du produit a été perfusé, rincer la tubulure à l'aide d'une solution saline normale à la même vitesse que la perfusion, afin de s'assurer que le produit a été entièrement administré.
- Si plusieurs sacs pour perfusion ont été reçus, administrer tous les sacs selon les directives.
- Suivre la même procédure pour tous les sacs de perfusion suivants pour le patient identifié.

Abecma contient des cellules sanguines humaines qui sont génétiquement modifiées au moyen d'un vecteur lentiviral auto-inactivant incapable de se répliquer. Suivre les précautions universelles et les lignes directrices locales en matière de biosécurité pour la manipulation et l'élimination en vue d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Surveillance

- Abecma doit être administré dans un centre de traitement spécialisé.
- Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours au centre de traitement spécialisé après la perfusion d'Abecma pour déceler tout signe ou symptôme du SLC et de toxicité neurologique.
- Demander aux patients de rester à proximité du centre de traitement spécialisé pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

5 SURDOSAGE

Abecma doit être administré uniquement par du personnel médical qualifié. Les risques de surdosage sont inconnus.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Une dose unique d'Abecma contient une suspension de 275×10^6 à 520×10^6 lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; chimeric antigen receptor) dans un ou plusieurs sacs à perfusion destinés à un patient précis. La dose cible est de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs. Le volume contenu dans le sac de perfusion varie de 10 mL à 100 mL.	acétate de sodium trihydraté, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, CryoStor ^{MD} CS10, eau pour injection, gluconate de sodium

La préparation d'Abecma contient 50 % de solution Plasma-Lyte A et 50 % de solution CryoStor^{MD} CS10, ce qui donne une concentration finale de diméthylsulfoxyde (DMSO) de 5 %.

Aspect : Abecma est offert sous forme de produit cryoconservé. Abecma est une suspension cellulaire liquide et incolore pour administration intraveineuse.

Consulter le certificat de libération pour perfusion qui accompagne le produit pour obtenir de plus amples renseignements sur la dose et le volume réel à perfuser.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Abecma doit être administré dans un centre de traitement spécialisé par du personnel ayant reçu une formation sur la manipulation et l'administration du produit ainsi que sur la prise en charge des patients traités par Abecma, y compris la surveillance et le traitement du syndrome de libération de cytokines et de la neurotoxicité. Le centre doit avoir un accès immédiat à l'équipement d'urgence approprié.

Abecma est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, il faut s'assurer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur le sac pour perfusion et la cassette du produit. Ne pas perfuser Abecma si les renseignements sur le patient figurant sur l'étiquette ne correspondent pas au patient à traiter (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients traités par Abecma ne devraient pas faire de dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules aux fins de transplantation.

Cancérogenèse (tumeurs malignes secondaires)

Des tumeurs malignes secondaires peuvent survenir chez les patients traités par Abecma. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance à vie pour déceler la présence de tumeurs malignes secondaires. Si une tumeur maligne secondaire liée aux lymphocytes T est détectée, communiquer avec la compagnie pour obtenir des directives sur les échantillons à prélever chez le patient aux fins d'analyse (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation la préparation et l'utilisation).

Conduite de véhicule et utilisation de machines

En raison des effets indésirables neurologiques potentiels, y compris une altération de l'état mental ou des convulsions, les patients recevant Abecma présentent un risque d'altération ou de diminution du niveau de conscience ou de la coordination au cours des 8 semaines suivant la perfusion d'Abecma. Aviser les patients de s'abstenir de conduire et d'éviter les tâches ou les activités dangereuses, telle l'utilisation de machinerie lourde ou potentiellement dangereuse pendant au moins 8 semaines après la perfusion d'Abecma.

Immunitaire

Syndrome de libération des cytokines (SLC)

Des cas de SLC, y compris des réactions mortelles ou potentiellement mortelles, ont été signalés à la suite d'un traitement par Abecma (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC, tous grades confondus, était de 1 jour (intervalle : de 1 à 12 jours), et la durée médiane du SLC était de 5 jours (intervalle : de 1 à 63 jours). Les manifestations les plus courantes du SLC comprenaient la pyrexie, l'hypotension, la tachycardie, les frissons, l'augmentation du taux de protéine C-réactive, l'hypoxie, les céphalées et la fatigue. Les manifestations de grade 3 ou supérieur qui peuvent être associées au SLC incluent la fibrillation auriculaire, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension, l'hypoxie et la lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation macrophagique (LH/SAM) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et traitement du SLC

Déceler le SLC en fonction du tableau clinique. Évaluer le patient pour déceler la présence d'autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension et traiter en conséquence. Des cas de SLC ont été rapportés en association avec la LH/SAM et la physiologie de chacun des syndromes peut se chevaucher. Comme le SAM est une affection pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les patients doivent être étroitement surveillés pour en déceler les signes. Le traitement du SAM doit être administré conformément aux normes de l'établissement.

S'assurer qu'un minimum de 2 doses de tocilizumab sont disponibles avant d'amorcer la perfusion d'Abecma.

Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours au centre de traitement spécialisé après la perfusion d'Abecma pour déceler tout signe ou symptôme du SLC. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de SLC pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Au premier signe de SLC, instaurer un traitement avec des soins de soutien, du tocilizumab et/ou des corticostéroïdes, tel qu'il est indiqué. Si on soupçonne un SLC, prendre le patient en charge selon les recommandations fournies dans l'algorithme du Tableau 2. Chez les patients qui présentent un SLC, il faut surveiller étroitement les fonctions cardiaque et organiques jusqu'à la résolution des symptômes. Pour les cas de SLC graves ou potentiellement mortels, envisager une surveillance à l'unité de soins intensifs et un traitement de soutien.

Conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SLC se manifestent en tout temps.

Une intensification plus rapide du traitement est recommandée chez les patients présentant un SLC réfractaire dans les 72 heures suivant la perfusion d'Abecma, caractérisé par une fièvre persistante, une toxicité touchant les organes cibles (p. ex. hypoxie, hypotension) et/ou un SAM/une LH qui ne s'améliore pas en grade dans les 12 heures suivant les interventions de première intention.

Tableau 2 : Classification du SLC et directives de prise en charge

Grade du SLC	Tocilizumab	Corticostéroïdes
<p>Grade 1 Seul un traitement symptomatique est requis (p. ex., pour soulager la fièvre, les nausées, la fatigue, la céphalée, la myalgie, les malaises).</p>	<p>Si l'apparition survient 72 heures ou plus après la perfusion, traiter les symptômes.</p> <p>Si l'apparition survient moins de 72 heures après la perfusion, envisagez le tocilizumab^a à 8 mg/kg par voie IV pendant 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>N.D.</p>
<p>Grade 2 Un traitement symptomatique d'intensité moyenne est requis et s'avère efficace.</p> <p>Besoin en oxygène avec une FiO₂ inférieure à 40 % ou hypotension répondant à l'administration de liquides ou d'une faible dose d'un vasopresseur, ou toxicité organique de grade 2^b.</p>	<p>Administer le tocilizumab à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>S'il n'y a pas d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter le traitement par le tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg par voie IV toutes les 6 à 12 heures).</p> <p>S'il n'y a aucune amélioration dans les 24 heures ou si la progression rapide se poursuit, passer à la méthylprednisolone à raison de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg fractionnés en 4 doses quotidiennes.</p> <p>Si un traitement par des stéroïdes est amorcé, administrer au moins 3 doses de stéroïdes, puis réduire progressivement la dose sur une période maximale de 7 jours.</p> <p>Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokine.</p> <p>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p>	<p>Envisager la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 12 à 24 heures.</p>
<p>Grade 3 Les symptômes nécessitent une intervention énergique. Fièvre, besoins en oxygène supérieurs ou égaux à une FiO₂ de 40 %, ou hypotension nécessitant des vasopresseurs à dose élevée ou plusieurs vasopresseurs ou toxicité organique de grade 3 ou transaminite de grade 4.</p>	<p>Administer le tocilizumab à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>S'il n'y a pas d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter le traitement par le tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg par voie IV toutes les 6 à 12 heures).</p> <p>S'il n'y a aucune amélioration dans les 24 heures ou si la progression rapide se poursuit, passer à la méthylprednisolone à raison de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg fractionnés en 4 doses quotidiennes.</p>	<p>Administer de la dexaméthasone (p. ex., 10 mg par voie IV toutes les 12 heures).</p>

Tableau 2 : Classification du SLC et directives de prise en charge

Grade du SLC	Tocilizumab	Corticostéroïdes
	<p>Si un traitement par des stéroïdes est amorcé, administrer au moins 3 doses de stéroïdes, puis réduire progressivement la dose sur une période maximale de 7 jours.</p> <p>Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokine.</p> <p>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p>	
<p>Grade 4 Symptômes potentiellement mortels</p> <p>Besoins de ventilation mécanique, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) ou toxicité organique de grade 4 (excluant la transaminite)</p>	<p>Administrer le tocilizumab à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p>	<p>Administrer de la dexaméthasone à raison de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p>
	<p>Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokine. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures, envisager la méthylprednisolone (1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire; réduire la dose graduellement selon les indications cliniques) ou des traitements anti-lymphocytes T tels que la cyclophosphamide à 1,5 g/m² ou autres.</p>	

^a Consulter la monographie de produit du tocilizumab pour plus de détails.

^b Consulter le Tableau 3 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.

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

Des cas de LH/SAM sont survenus chez des patients traités par Abecma, y compris un cas de LH/SAM polyviscéral mortel accompagné d'un SLC ainsi qu'un cas d'aspergillose bronchopulmonaire mortelle auquel le LH/SAM aurait contribué.

Tous les cas de LH/SAM signalés dans l'étude de phase II KarMMa sont survenus dans les 10 jours suivant la perfusion d'Abecma (délai médian d'apparition de 7 jours) et dans le contexte d'un SLC. Deux événements associés à une neurotoxicité concomitante ont également été signalés.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des plasmocytes et une hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients traités par Abecma, et une hypogammaglobulinémie a été signalée chez des patients traités par Abecma dans le cadre d'études cliniques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par Abecma et suivre les lignes directrices institutionnelles locales, y compris les précautions contre les infections, la prophylaxie antibiotique ou antivirale et le remplacement d'immunoglobulines.

Utilisation de vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins à virus vivants durant ou après un traitement par Abecma n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Abecma et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par Abecma.

Réactions d'hypersensibilité

La perfusion d'Abecma peut causer des réactions allergiques. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, pourraient être attribuables au diméthylsulfoxyde (DMSO) contenu dans Abecma.

Cytopénies prolongées

Les patients pourraient présenter des cytopénies prolongées après une chimiothérapie de lymphodéplétion et une perfusion d'Abecma. Dans l'étude de phase II KarMMa, les cas de neutropénie ou de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 non résolus un mois après la perfusion d'Abecma étaient très fréquents (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Chez les patients qui se sont rétablis d'une neutropénie de grade 3 ou 4 après un mois, le temps de rétablissement médian postperfusion d'Abecma était de 1,9 mois. Dans le cas des patients qui se sont rétablis d'une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 après un mois, le temps de rétablissement médian était de 2,1 mois.

Demander une numération globulaire périodique avant et après la perfusion d'Abecma. Pour traiter les cytopénies, administrer un facteur de croissance myéloïde et des produits sanguins conformément aux lignes directrices locales.

Infections graves

Des infections graves et mortelles sont survenues chez des patients ayant reçu une perfusion d'Abecma. Les patients atteints d'infections actives ou de troubles inflammatoires ne doivent pas être traités par Abecma. Des infections, y compris de grade 3 ou 4, sont survenues fréquemment chez les patients traités par Abecma et étaient attribuables à des agents pathogènes non précisés, à des virus, à des bactéries et/ou à des champignons (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'infection avant et après la perfusion d'Abecma et administrer un traitement approprié. Administrer des antimicrobiens en prophylaxie, en prévention et/ou thérapeutiques conformément aux lignes directrices locales. Une neutropénie fébrile peut accompagner un SLC. En cas de neutropénie fébrile, évaluer le patient pour déceler la présence d'une infection et administrer une antibiothérapie à large spectre, des liquides et d'autres soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

VIH, CMV, hépatite B, hépatite C et réactivation virale

Une infection à cytomégalovirus (CMV) entraînant une pneumonie et un décès est survenue après la perfusion d'Abecma.

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort, peut survenir chez les patients traités avec des médicaments dirigés contre les plasmocytes.

Effectuer le dépistage du CMV, du VHB, du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) conformément aux lignes directrices cliniques avant le prélèvement de cellules aux fins de fabrication. Les patients atteints d'infections virales actives ne doivent pas recevoir Abecma. Effectuer une surveillance et envisager un traitement antiviral pour prévenir la réactivation virale conformément aux lignes directrices locales ou à la pratique clinique. Les patients porteurs du VIH ont été exclus des études cliniques et il n'existe aucune information sur l'innocuité et l'efficacité d'Abecma chez ces patients.

Surveillance et tests de laboratoire

- Abecma doit être administré dans un centre de traitement spécialisé.
- Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours au centre de traitement spécialisé après la perfusion d'Abecma pour déceler tout signe ou symptôme du SLC et de toxicité neurologique.

- Demander aux patients de rester à proximité du centre de traitement spécialisé pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de ne pas conduire ni utiliser de la machinerie pendant au moins 8 semaines suivant la perfusion.

Neurologique

Des cas de toxicité neurologique, potentiellement graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, se sont produits après le traitement par Abecma, dont certains simultanément au SLC, après la résolution du SLC ou en l'absence de SLC.

Le délai médian d'apparition de la première manifestation de neurotoxicité était de 2 jours (intervalle : de 1 à 10 jours) et la durée médiane de la neurotoxicité était de 3 jours (intervalle : de 1 à 26 jours). Certains patients ont eu besoin d'au moins une dose de corticostéroïdes pour traiter la neurotoxicité associée aux cellules CAR-T.

Les effets toxiques neurologiques ou psychiatriques le plus souvent signalés comprenaient les suivants : maux de tête, état confusionnel, étourdissements, anxiété, insomnie, tremblements, encéphalopathie, somnolence et aphasie (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et prise en charge des effets indésirables neurologiques

Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours au centre de traitement spécialisé après la perfusion d'Abecma pour déceler tout signe ou symptôme de toxicité neurologique (Tableau 3). Exclure d'autres causes de symptômes neurologiques. Surveiller les patients pour déceler les signes ou les symptômes de toxicité neurologique pendant au moins 4 semaines après la perfusion et traiter rapidement. En cas de toxicité neurologique soupçonnée, traiter selon les recommandations de l'algorithme présenté au Tableau 3, en administrant des soins de soutien et des corticostéroïdes au besoin. Administrer des soins de soutien en soins intensifs pour les effets indésirables neurologiques graves ou potentiellement mortels.

Si on soupçonne un SLC concomitant à la toxicité neurologique, il faut traiter le SLC conformément aux recommandations du Tableau 2 et utiliser l'intervention énergique pour les deux événements spécifiés dans le Tableau 2 et le Tableau 3.

Conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de toxicité neurologique se produisent à tout moment.

Tableau 3 : Classification des grades et prise en charge des effets indésirables neurologiques

Classification de la toxicité neurologique ^a	Corticostéroïdes et antiépileptiques
Grade 1	Administrer des antiépileptiques (p. ex. lévétiracétam) non sédatifs en prophylaxie. S'il s'est écoulé 72 heures ou plus depuis la perfusion, surveiller le patient. S'il s'est écoulé moins de 72 heures depuis la perfusion, envisager la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
Grade 2	Administrer des antiépileptiques (p. ex. lévétiracétam) non sédatifs en prophylaxie. Amorcer le traitement par la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours, ou plus pour les symptômes persistants. Envisager une réduction graduelle pour une exposition totale de stéroïdes de plus de 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour les céphalées isolées de grade 2.

Tableau 3 : Classification des grades et prise en charge des effets indésirables neurologiques

Classification de la toxicité neurologique ^a	Corticostéroïdes et antiépileptiques
	Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures ou si les effets indésirables neurologiques s'aggravent, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures.
Grade 3	<p>Administer des antiépileptiques (p. ex. lévétiracétam) non sédatifs en prophylaxie.</p> <p>Amorcer le traitement par la dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour les céphalées isolées de grade 3.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures ou si les effets indésirables neurologiques s'aggravent, passer à la méthylprednisolone (dose de départ de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg fractionnés en 4 doses quotidiennes; réduire la dose graduellement sur une période de 7 jours).</p> <p>Si on soupçonne un œdème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à forte dose (de 1 à 2 g, à répéter toutes les 24 heures au besoin; diminuer la dose selon les indications cliniques) et de la cyclophosphamide à raison de 1,5 g/m².</p>
Grade 4	<p>Administer des antiépileptiques (p. ex. lévétiracétam) non sédatifs en prophylaxie.</p> <p>Administer de la dexaméthasone à raison de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures ou si les effets indésirables neurologiques s'aggravent, passer à la méthylprednisolone à forte dose (de 1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire; réduire graduellement la dose selon les indications cliniques). Envisager la cyclophosphamide à 1,5 g/m².</p> <p>Si on soupçonne un œdème cérébral, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à forte dose (de 1 à 2 g, à répéter toutes les 24 heures au besoin; diminuer la dose selon les indications cliniques) et de la cyclophosphamide à raison de 1,5 g/m².</p>

^a Critères de gradation des effets indésirables neurologiques, tirés des Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute des États-Unis.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Il faut vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non avant d'amorcer le traitement par Abecma.

Les femmes sexuellement actives en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration d'Abecma. Les hommes qui ont reçu Abecma et qui sont sexuellement actifs doivent utiliser un condom lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme en âge de procréer ou une femme enceinte.

Si l'un ou l'autre des partenaires a reçu Abecma, une discussion au sujet d'une grossesse avec le médecin traitant s'impose.

Consulter les monographies de la fludarabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant l'utilisation de ces chimiothérapies de lymphodéplétion.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'effet d'Abecma sur la fertilité. Voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'Abecma chez les femmes enceintes. Aucune étude relative aux effets toxiques potentiels d'Abecma sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal pour déterminer si ce médicament comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

On ignore si Abecma peut être transmis de la mère au fœtus. Étant donné leur mode d'action, les cellules transduites qui traversent le placenta peuvent entraîner une toxicité fœtale, y compris une aplasie des plasmocytes et une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, Abecma n'est pas recommandé aux femmes enceintes, et une grossesse après la perfusion d'Abecma doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut évaluer les taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés des mères traitées par Abecma.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'exposition pour fournir une recommandation concernant la durée de la contraception après le traitement par Abecma.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (patients âgés de moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'autorise donc pas l'utilisation d'Abecma chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (patients âgés de 65 ans ou plus) : Dans l'essai clinique de phase II KarMMa portant sur Abecma, 45 (35,2 %) des 128 patients atteints de myélome multiple (MM) étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 (3,1 %) patients, de 75 ans ou plus. Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité d'Abecma n'a été observée entre les patients âgés de 65 à 74 ans et les patients de moins de 65 ans. Le nombre de patients âgés de 75 ans et plus était trop faible pour évaluer toute différence d'importance clinique entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont décrits à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

- Syndrome de libération de cytokines

- Effets indésirables neurologiques
- Réactions d'hypersensibilité
- Infections graves
- Cytopénies prolongées
- Hypogammaglobulinémie

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur l'innocuité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Abecma dans l'étude de phase II à groupe unique KarMMA, au cours de laquelle la majorité (n = 124) des 128 patients atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire ont reçu Abecma à une dose allant de 275 à 520 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs (voir la section ESSAIS CLINIQUES CLINIQUES), soit la dose recommandée pour ce traitement. La durée médiane du suivi a été de 13,3 mois. L'âge médian de la population à l'étude était de 60,5 ans (intervalle : de 33 à 78 ans); 35 % avaient 65 ans ou plus et 59 % étaient des hommes. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) au départ était de 0 chez 45 % des patients, de 1 chez 53 % des patients et de 2 chez 2 % des patients.

Les effets indésirables les plus courants (chez au moins 20 % des patients) excluant les anomalies décelées en laboratoire comprenaient le SLC, les infections par des agents pathogènes non précisés, la diarrhée, la fatigue, les nausées, les infections virales, l'encéphalopathie, la pyrexie, la toux, la diminution de l'appétit, les céphalées, l'œdème et l'hypogammaglobulinémie.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 67 % des patients. Les effets indésirables graves les plus courants (chez au moins 5 % des patients) comprenaient le SLC (17 %), la détérioration de l'état physique général (13 %), la pneumonie (9 %) et la neutropénie fébrile (7 %).

Les effets indésirables « non biologique » de grade 3 ou 4 les plus courants (chez au moins 10 % des patients) étaient la neutropénie fébrile (16 %) et les infections par des agents pathogènes non précisés (15 %).

Le Tableau 4 résume les événements indésirables qui se sont produits chez au moins 10 % des patients traités par Abecma.

Tableau 4 : Événements indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par Abecma ans l'étude de phase II KarMMA

Événement indésirable	Tous grades	≥ grade 3
	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Neutropénie fébrile	21 (16)	20 (16)
Coagulopathie ^a	13 (10)	3 (2)
Troubles cardiaques		
Tachycardie ^b	24 (19)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	45 (35)	2 (2)
Nausées	37 (29)	0
Constipation	20 (16)	0
Vomissements	19 (15)	0
Douleur buccale ^c	15 (12)	0

Tableau 4 : Événements indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par Abecma ans l'étude de phase II KarMMA

Événement indésirable	Tous grades	≥ grade 3
	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)
Troubles d'ordre général et réactions au point d'administration		
Fatigue ^d	57 (46)	4 (3)
Pyrexie	32 (25)	3 (2)
Œdème ^e	32 (25)	0
Douleur ^f	26 (20)	0
Frissons	14 (11)	0
Détérioration de l'état physique général	17 (13)	16 (13)
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines	107 (84)	7 (5)
Hypogammaglobulinémie ^g	30 (23)	1 (1)
Infections et infestations^h		
Infections par des agents pathogènes non précisés	63 (49)	19 (15)
Infections virales	35 (27)	11 (9)
Infections bactériennes	19 (15)	5 (4)
Pneumonie ⁱ	21 (16)	12 (9)
Infection des voies respiratoires supérieures ^j	44 (34)	3 (2)
Anomalies des résultats d'examen		
Perte de poids	17 (13)	2 (2)
Augmentation du taux de protéine C-réactive	15 (12)	3 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit ^k	27 (21)	1 (1)
Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs		
Dysfonctionnement moteur ^l	14 (11)	0
Douleur musculosquelettique ^m	59 (46)	4 (3)
Troubles du système nerveux		
Encéphalopathie ⁿ	33 (26)	7 (5)
Céphalées ^o	28 (22)	1 (1)
Étourdissements ^p	21 (16)	0
Neuropathie périphérique ^q	21 (16)	1 (1)
Troubles psychiatriques		
Insomnie ^r	16 (13)	0
Anxiété ^s	15 (12)	1 (1)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale ^t	14 (11)	3 (2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^u	29 (23)	0
Dyspnée ^v	17 (13)	4 (3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée ^w	19 (15)	1 (1)

Tableau 4 : Événements indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par Abecma ans l'étude de phase II KarMMa

Événement indésirable	Tous grades	≥ grade 3
	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)
Xérose ^x	14 (11)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension ^y	22 (17)	1 (1)
Hypertension	14 (11)	4 (3)
Hémorragie ^z	13 (10)	4 (3)

CAR = récepteur d'antigène chimérique (chimeric antigen receptor).

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Effets indésirables fondés sur les classes de système d'organe du MedDRA et les termes privilégiés.

Codes établis à l'aide de la version 22.0 de MedDRA.

Remarque : La dose cible est de 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs dans un intervalle de 275 à 520 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs.

^a La coagulopathie comprend la prolongation du temps de céphaline activée, une concentration d'anticoagulant supérieure à la concentration thérapeutique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'augmentation du taux de D-dimères provenant de la fibrine et une augmentation du rapport international normalisé.

^b La tachycardie comprend la tachycardie et la tachycardie sinusale.

^c La douleur buccale comprend la douleur oropharyngée, la douleur buccale et la douleur dentaire.

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

^e L'œdème comprend l'œdème, l'œdème du visage, la surcharge liquidienne, la rétention aqueuse, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique, l'enflure périphérique, l'œdème scrotal, l'enflure scrotale et l'enflure.

^f La douleur comprend les malaises vésicaux, la douleur mammaire, la douleur liée au cancer, la douleur auriculaire, la douleur au flanc, la douleur à l'aîne, la douleur au site de perfusion, la douleur thoracique non cardiaque, la douleur, la douleur aux membres, la douleur à la mâchoire, la douleur cutanée et la douleur pelvienne.

^g L'hypogammaglobulinémie comprend la diminution du taux sanguin d'immunoglobulines C, l'hypogammaglobulinémie et l'hypoglobulinémie.

^h Les effets indésirables de la classe de système d'organe Infections et infestations sont regroupés par type d'agent pathogène.

ⁱ La pneumonie comprend l'aspergillose bronchopulmonaire, l'infection pulmonaire, la pneumonie, la pneumonie par aspiration, la pneumonie à cytomégalovirus, la pneumonie à pneumocoques et la pneumonie à *Pseudomonas*. Les pneumonies peuvent également figurer sous les catégories d'agents pathogènes.

^j L'infection des voies respiratoires supérieures comprend la laryngite, l'érythème pharyngé, la pharyngite, la congestion des voies respiratoires, l'infection des voies respiratoires, la rhinite, l'infection à rhinovirus, la sinusite et l'infection bactérienne des voies respiratoires supérieures. Les infections des voies respiratoires supérieures peuvent également figurer sous les catégories d'agents pathogènes.

^k La diminution de l'appétit comprend la diminution de l'appétit et l'hypophagie.

^l Le dysfonctionnement moteur comprend la dysphonie, la ptose de paupière, l'hypotonie, le dysfonctionnement moteur, les spasmes musculaires, la faiblesse musculaire et le syndrome des jambes sans repos.

^m La douleur musculosquelettique comprend l'arthralgie, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur musculosquelettique, les malaises musculosquelettiques, la raideur musculosquelettique, la myalgie, la douleur cervicale et la douleur à la colonne vertébrale.

ⁿ L'encéphalopathie comprend l'amnésie, la bradyphrénie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, les troubles de l'attention, la dyscalculie, la dysgraphie, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, l'altération des fonctions mentales, l'encéphalopathie métabolique, la somnolence et l'encéphalopathie toxique.

^o Les céphalées comprennent les céphalées, le malaise à la tête et les céphalées d'origine sinusale.

^p Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope, la syncope et les vertiges.

^q La neuropathie périphérique comprend le syndrome du canal carpien, l'hypoesthésie, l'hypoesthésie buccale, la névralgie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la neuropathie sensorimotrice périphérique, la neuropathie sensorielle périphérique et la névralgie sciatique.

^r L'insomnie comprend l'insomnie, le déficit de sommeil et les troubles du sommeil.

^s L'anxiété comprend l'anxiété, l'agitation et la nervosité.

^t L'insuffisance rénale comprend la lésion rénale aiguë, l'insuffisance rénale, la néphropathie chronique, l'atteinte rénale et l'augmentation de la créatinine sanguine.

^u La toux comprend la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.

^v La dyspnée comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort.

^w L'éruption cutanée comprend l'acné, la dermatite, la dermatite bulleuse, l'érythème, l'éruption cutanée, le rash maculaire, le rash papuleux et l'urticaire.

^x La xérose comprend la sécheresse oculaire, la sécheresse buccale, la sécheresse cutanée, la sécheresse des lèvres et la xérose.

^y L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.

^z L'hémorragie comprend l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, l'épistaxis, l'hémorragie postopératoire, l'hématurie et l'hyphéma.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables d'importance clinique ont été signalés chez moins de 10 % des patients traités par Abecma, notamment les suivants :

- *Troubles cardiaques* : fibrillation auriculaire (4,7 %), cardiomyopathie^a (1,6 %), tachycardie ventriculaire (0,8 %).
- *Troubles gastro-intestinaux* : hémorragie gastro-intestinale^b (3,9 %).
- *Troubles du système immunitaire* : lymphohistiocytose hémophagocytaire (3,1 %).
- *Infections et infestations* : infections fongiques (7,8 %).
- *Troubles du système nerveux* : tremblements (7,8 %), aphasie^c (7,0 %), ataxie^d (2,3 %), parésie^e (2,3 %), convulsions (1,6 %).
- *Troubles psychiatriques* : délire^f (5,5 %).
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : hypoxie (3,1 %), œdème pulmonaire (2,3 %).

^a La cardiomyopathie comprend la cardiomyopathie de stress et l'hypertrophie ventriculaire.

^b L'hémorragie gastro-intestinale comprend l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie hémorroïdale, le méléna et l'hémorragie buccale.

^c L'aphasie comprend l'aphasie et la dysarthrie.

^d L'ataxie comprend l'ataxie et les troubles de la démarche.

^e La parésie comprend l'hémi-parésie et les troubles des nerfs crâniens.

^f Le délire comprend le délire, la désorientation et les hallucinations.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le Tableau 5 décrit les anomalies de grade 3 ou 4 les plus courantes observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients.

Tableau 5 : Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients traités par Abecma dans le cadre de l'étude de phase II KarMMa (N = 128)

Anomalie des constantes biologiques	Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs) Grade 3 ou 4 N (%)
	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)
Lymphopénie	128 (100)
Leucopénie	125 (98)
Neutropénie	125 (98)
Anémie	98 (77)
Thrombocytopénie	85 (66)
Hypophosphatémie	59 (46)

Tableau 5 : Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients traités par Abecma dans le cadre de l'étude de phase II KarMMA (N = 128)

Anomalie des constantes biologiques	Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs) Grade 3 ou 4 N (%)
	[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 128) n (%)
Hyponatrémie	19 (15)
Augmentation du TCA	13 (10)

TCA = temps de céphaline activée; CAR = récepteur d'antigène chimérique (chimeric antigen receptor); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute (États-Unis). Les tests de laboratoire ont été classés selon la version 4.03 de la classification CTCAE du NCI. Les anomalies de laboratoire sont triées par fréquence décroissante dans la colonne « 150 à 450 × 10⁶ ».

D'autres anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 d'importance clinique (d'après les données de laboratoire) se sont produites chez moins de 10 % des patients traités par Abecma, notamment : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de phosphatase alcaline, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de bilirubine, hyperglycémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypofibrinogénémie, hypokaliémie et hypomagnésémie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec Abecma.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

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

Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs. Le rapport bienfaits-risques des agents immunosuppresseurs, y compris, mais sans s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la de la mTOR, doit être pris en considération, car ces agents peuvent être lymphotoxiques.

Interactions pharmacodynamiques

L'immunisation au moyen de vaccins pendant ou après le traitement par Abecma n'a pas été étudiée. L'efficacité des vaccins peut être diminuée par une aplasie prolongée des plasmocytes et une hypogammaglobulinémie (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)/syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Des cas de LH/SAM sont survenus chez des patients traités par Abecma, y compris un cas de LH/SAM polyviscéral mortel accompagné d'un SLC ainsi qu'un cas d'aspergillose bronchopulmonaire mortelle auquel le LH/SAM aurait contribué.

Tous les cas de LH/SAM signalés dans l'étude de phase II KarMMA sont survenus dans les 10 jours suivant la perfusion d'Abecma (délai médian d'apparition de 7 jours) et dans le contexte d'un SLC. Deux événements associés à une neurotoxicité concomitante ont également été signalés.

Hypogammaglobulinémie

).

L'innocuité de l'immunisation au moyen de vaccins à virus vivants n'a pas été étudiée chez les patients traités par Abecma. L'administration de vaccins à virus vivants n'est pas recommandée

pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Abecma et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par Abecma.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Le VIH et le lentivirus utilisé pour fabriquer Abecma ont en commun de courtes portions limitées d'information génétique. Par conséquent, certains tests d'amplification des acides nucléiques du VIH commercialisés peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients ayant reçu Abecma.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Abecma est un traitement à lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; chimeric antigen receptor) dirigé contre un antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des plasmocytes normaux et malins. Le récepteur CAR est composé d'un domaine ciblant un fragment variable à chaîne unique (scFv) anti-BCMA extracellulaire, d'un domaine transmembranaire, d'un domaine d'activation des lymphocytes T CD3-zeta et d'un domaine de costimulation 4-1BB. L'activation spécifique à l'antigène d'Abecma entraîne une prolifération de lymphocytes T CAR-positifs, la sécrétion de cytokines et l'élimination cytolytique subséquente des cellules exprimant l'antigène BCMA.

10.3 Pharmacocinétique

À la suite de la perfusion d'Abecma, les cellules CAR-positives prolifèrent et subissent une expansion rapide de plusieurs logs, suivie d'un déclin biexponentiel. Le délai médian de l'expansion maximale dans le sang périphérique (T_{max}) s'est produit 11 jours après la perfusion. Abecma peut persister dans le sang périphérique jusqu'à 1 an après la perfusion. Un résumé du T_{max} , de l' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ et de la C_{max} par dose cible et pour l'ensemble des doses est fourni au Tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques d'Abecma par dose cible chez les sujets atteints d'un myélome multiple récidivant/réfractaire dans l'étude de phase II KarMMA

Paramètres pharmacocinétiques	Statistiques	Total [150 à 450 × 10 ⁶] lymphocytes T CAR-positifs
T_{max} (jours)	Médiane (intervalle)	11 (7-30) n = 127
C_{max} (copies/μg)	Moyenne géométrique (CV géométrique en %)	231 278 (178) n = 127
$ASC_{0-28 \text{ jours}}$ (jours*copies/μg)	Moyenne géométrique (CV géométrique en %)	2 860 340 (197) n = 125

$ASC_{0-28 \text{ jours}}$ = aire sous la courbe du taux de transgène de l'administration de la dose à 28 jours après la perfusion; C_{max} = concentration maximale de transgène; T_{max} = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de transgène observée.

Les concentrations de transgène d'Abecma ont été positivement associées à la réponse tumorale objective (réponse partielle ou supérieure). La C_{max} médiane chez les patients ayant répondu au traitement (N = 93) était environ 4,5 fois plus élevée que les concentrations correspondantes chez les patients n'y ayant pas répondu (N= 34). L' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ médiane chez les patients ayant répondu au traitement (N = 93) était environ 5,5 fois plus élevée que chez les patients n'y ayant pas répondu (N = 32).

Utilisation du tocilizumab et de corticostéroïdes

Certains patients ont eu besoin de tocilizumab et/ou de corticostéroïdes pour traiter un SLC. Abecma peut poursuivre son expansion et persister après l'administration du tocilizumab ou des

stéroïdes (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Syndrome de libération des cytokines (SLC)

).

Chez les patients présentant un SLC qui ont été traités par le tocilizumab, on a observé des taux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, mesurés par une C_{max} (n = 66) et une $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ (N = 65) médianes 1,4 fois et 1,6 fois plus élevées, respectivement, comparativement aux patients qui n'ont pas reçu de tocilizumab (N = 61 pour la C_{max} et N = 60 pour l' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$).

Chez les patients présentant un SLC qui ont été traités par des corticostéroïdes, on a observé des niveaux d'expansion cellulaire d'Abecma plus élevés, mesurés par une C_{max} (N = 18) et une $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ (N = 18) médianes 1,7 fois et 2,2 fois plus élevées, respectivement, comparativement aux patients qui n'ont pas reçu de corticostéroïdes (N = 109 pour la C_{max} et N = 107 pour l' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$).

Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants : La pharmacocinétique d'Abecma chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été évaluée (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Enfants
-).
- Personnes âgées : Les données pharmacocinétiques sur Abecma chez les patients de 75 ans et plus sont limitées (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Personnes âgées âgées). L'âge (intervalle : de 33 à 78 ans) n'a eu aucun effet marqué sur les paramètres d'expansion.
- Insuffisants hépatiques : Aucune étude sur l'insuffisance hépatique n'a été menée.
- Insuffisants rénaux : Aucune étude sur l'insuffisance rénale n'a été menée.
- Autres facteurs intrinsèques : Sur la base de la modélisation PK de la population, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet marqué sur les paramètres d'expansion d'Abecma. Des taux d'expansion cellulaire plus élevés ont toutefois été observés chez les sujets ayant un poids corporel inférieur. En raison de la grande variabilité de l'expansion cellulaire pharmacocinétique, l'effet global du poids sur la pharmacocinétique d'Abecma n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Incompatibilités

- Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

Conservation

- Abecma doit être entreposé congelé dans des sacs de congélation en acétate d'éthylène dans un récipient pour le stockage cryogénique dans la phase gazeuse de l'azote liquide ($\leq -130 \text{ °C}$).
- Une fois décongelé, le produit ne doit pas être recongelé.

Stabilité

- Abecma est stable pendant 1 an lorsqu'il est stocké congelé dans la phase gazeuse de l'azote liquide ($\leq -130 \text{ °C}$).
- Le volume destiné à la perfusion dans chaque sac doit être complètement perfusé dans l'heure qui suit le début de la décongélation.

Élimination

- Toute quantité inutilisée du produit doit être éliminée conformément aux directives locales pour l'élimination des médicaments contenant des agents pathogènes transmis par le sang et des cellules génétiquement modifiées.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Abecma contient des cellules sanguines humaines qui sont génétiquement modifiées au moyen

d'un vecteur lentiviral incapable de se répliquer. Suivre les précautions universelles et les lignes directrices locales en matière de biosécurité pour la manipulation et l'élimination en vue d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : idécabtagène vicleucel

Propriétés physicochimiques : L'idécabtagène vicleucel est une suspension cellulaire liquide et incolore pour l'administration intraveineuse.

Caractéristiques du produit :

Il s'agit d'une immunothérapie autologue à lymphocytes T génétiquement modifiés composée de lymphocytes T transduits avec un vecteur lentiviral (LVV) encodant un récepteur antigénique chimérique (CAR) capable de reconnaître l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA). Le récepteur CAR est composé d'un fragment variable à chaîne unique (scFv) extracellulaire d'un anticorps murin spécifique à l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), suivi d'une charnière CD8 α humaine et d'un domaine transmembranaire fusionné aux domaines de signalisation cytoplasmique des lymphocytes T de CD137 (4-1BB) et de la chaîne CD3 ζ , en tandem. La liaison d'Abecma aux cellules cibles exprimant l'antigène BCMA entraîne une signalisation engendrée par les domaines CD3 ζ et 4-1BB et l'activation subséquente des lymphocytes T CAR-positifs. L'activation spécifique à l'antigène d'Abecma entraîne une prolifération de lymphocytes T CAR-positifs, la sécrétion de cytokines et l'élimination cytotolytique subséquente des cellules exprimant l'antigène BCMA.

Abecma est préparé à partir de cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) du patient, qui sont obtenues par leucaphérèse standard. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T, avant d'être transduites avec le vecteur lentiviral incapable de se répliquer contenant le transgène CAR anti-BCMA. Les lymphocytes T transduits sont multipliés dans une culture cellulaire, lavés, transformés en suspension et cryoconservés. Le produit doit subir un test de stérilité avant de pouvoir être expédié sous forme de suspension congelée (dispersion) dans un sac pour perfusion destiné à un patient précis. Le produit est décongelé avant la perfusion (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, et 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des patients de l'essai clinique sur le myélome multiple récidivant/réfractaire

N° d'étude Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (intervalle)	Sexe
BB2121-MM-001 États-Unis, Canada, UE (KarMMa) Étude de phase II multicentrique ouverte et à groupe unique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'idécabtagène vicleucel chez des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire	Perfusion intraveineuse unique d'Abecma dans l'intervalle posologique de 275 à 520 x 10 ⁶ lymphocytes T CAR+ (dose cible de 450 x 10 ⁶ lymphocytes T CAR+)	140 patients ont subi une leucaphérèse; 128 patients ont reçu Abecma (124 patients ont reçu Abecma à une dose allant de 275 à 520 x 10 ⁶ lymphocytes T CAR+)	Groupe ayant subi une leucaphérèse et traité : 60,5 ans (intervalle : de 33 à 78)	Leucaphérèse : 82 (59 %) hommes 58 (41 %) femmes Traités : 76 (59 %) hommes 52 (41 %) femmes

L'étude KarMMA était une étude multicentrique ouverte de phase II à groupe unique qui évaluait l'efficacité et l'innocuité d'Abecma chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant/réfractaire qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs contre le myélome, notamment un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé au cours du dernier traitement.

L'étude comprenait des patients dont l'indice de performance ECOG était de 0 ou 1. Les patients présentant une atteinte connue du système nerveux central (SNC) par le myélome et ceux présentant ou ayant présenté une maladie du SNC (p. ex. épilepsie, convulsions, parésie, aphasie, AVC, hémorragie sous-arachnoïdienne ou autre saignement du SNC, graves lésions cérébrales, démence, maladie de Parkinson, maladie cérébelleuse, syndrome cérébral organique ou psychose) étaient exclus de l'étude. Les patients étaient exclus s'ils avaient déjà reçu une allogreffe de cellules souches ou s'ils présentaient des signes d'infection par le VIH, une infection active par le VHB ou le VHC, une clairance de la créatinine de 45 mL/min ou moins, un taux d'alanine aminotransférase > 2,5 fois la limite supérieure de la normale ou une fraction d'éjection du ventricule gauche < 45 %. Les patients étaient aussi exclus si leur nombre absolu de neutrophiles était < 1 000 cellules/mm³ et si leur nombre de plaquettes était < 50 000/mm³. Les patients présentaient une maladie mesurable selon les critères 2016 de l'IMWG à l'admission. Un traitement de transition à base de corticostéroïdes, d'agents immunomodulateurs, d'inhibiteurs du protéasome et/ou d'anticorps anti-CD38 auquel les patients avaient déjà été exposés pouvait être administré pour maîtriser la maladie entre l'aphérèse et les 14 jours précédant l'instauration de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

La chimiothérapie de lymphodéplétion se composait de cyclophosphamide (300 mg/m² par jour par perfusion IV pendant 3 jours) et de fludarabine (30 mg/m² par jour par perfusion IV pendant 3 jours) commençant 5 jours avant la date de perfusion cible d'Abecma. Les patients étaient hospitalisés pendant 14 jours après le traitement par Abecma.

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 6 (intervalle : de 3 à 16) et 88 % des patients avaient reçu 4 traitements antérieurs ou plus. En tout, 94 % des sujets présentaient une résistance aux anticorps anti-CD38. De plus, 84 % présentaient une résistance à 3 classes de médicaments et 26 %, à 5 classes; 94 % avaient reçu une autogreffe de cellules souches antérieure.

L'étude consistait en un prétraitement (dépistage, leucaphérèse et thérapie de transition [si nécessaire]), un traitement (chimiothérapie de lymphodéplétion et perfusion d'Abecma) et une phase de suivi après le traitement (en cours) pendant au moins 24 mois après la perfusion d'Abecma ou jusqu'à ce qu'une progression de la maladie soit documentée, selon le délai le plus long. La période de chimiothérapie de lymphodéplétion consistait en un cycle de 3 jours de cyclophosphamide (perfusion de 300 mg/m² par voie IV par jour pendant 3 jours) et de fludarabine (perfusion de 30 mg/m² par voie IV par jour pendant 3 jours) commençant 5 jours avant la date de perfusion cible d'Abecma. Les patients ont été hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion d'Abecma pour surveiller et traiter le SLC et la neurotoxicité potentiels.

Des 140 patients qui ont subi une leucaphérèse, 128 patients ont reçu Abecma. L'un des 140 patients n'a pas reçu le produit en raison d'un échec de fabrication. Onze autres patients n'ont pas été traités par Abecma en raison de la décision du médecin (n = 3), du retrait du patient (n = 4), des effets indésirables (n = 1), de la progression de la maladie (n = 1) ou du décès (n = 2) avant de recevoir Abecma. Tous les patients inscrits à l'étude, sauf quatre, ont reçu une dose d'Abecma allant de 275 à 520 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs, la dose cible étant de 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs.

Tableau 8 : Données démographiques et caractéristiques initiales des patients/de la maladie pour la population étudiée

Caractéristique	Population traitée (N = 128)	Population inscrite (N = 140)
Âge (années)		
Médiane (min., max.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
Catégorie d'âge, n (%)		
< 65 ans	83 (64,8)	92 (65,7)
≥ 65 ans	45 (35,2)	48 (34,3)
< 75 ans	124 (96,9)	135 (96,4)
≥ 75 ans	4 (3,1)	5 (3,6)
Sexe, n (%)		
Homme	76 (59,4)	82 (58,6)
Femme	52 (40,6)	58 (41,4)
Race, n (%)		
Asiatique	3 (2,3)	3 (2,1)
Noire ou afro-américaine	6 (4,7)	8 (5,7)
Blanche	103 (80,5)	113 (80,7)
Autre/inconnue	16 (12,5)	16 (11,4)
Groupe ethnique, n (%)		
Origine hispanique ou latine	11 (8,6)	13 (9,3)
Origine autre qu'hispanique ou latine	103 (80,5)	112 (80,0)
Non signalé/inconnu	14 (10,9)	15 (10,7)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	57 (44,5)	60 (42,9)
1	68 (53,1)	77 (55,0)
2 ^a	3 (2,3)	3 (2,1)
Patients atteints d'un plasmocytome extramédullaire, n (%)	50 (39,1)	52 (37,1)
Risque cytogénétique élevé au départ ^{b,c}	45 (35,2)	46 (32,9)
Stade ISS révisé au départ (dérivé) ^d , n (%)		
Stade I	14 (10,9)	14 (10)
Stade II	90 (70,3)	97 (69,3)
Stade III	21 (16,4)	26 (18,6)
Donnée inconnue	3 (2,3)	3 (2,1)
Délai médian depuis le diagnostic initial (années), médiane (min., max.)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)
Patients ayant subi une greffe de cellules souches antérieures, n (%)	120 (93,8)	131 (93,6)
Nombre de schémas antimyélome antérieurs ^e , médiane (min., max.)	6 (3, 16)	6 (3, 17)
Clairance de la créatinine (mL/min), n (%)		
< 30	1 (0,8)	3 (2,1)
30-< 45	8 (6,3)	9 (6,4)
45-< 60	10 (7,8)	13 (9,3)
60-< 80	36 (28,1)	38 (27,1)
≥ 80	73 (57)	77 (55,0)

CAR = récepteur d'antigène chimérique (chimeric antigen receptor); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; min. = minimum; max. = maximum.

- ^a Ces patients avaient des scores ECOG de < 2 lors de la sélection, mais leur état s'est ensuite détérioré pour atteindre des scores ECOG de ≥ 2 au départ, avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion.
- ^b L'anomalie cytogénétique au départ était fondée sur la cytogénétique au départ fournie par le laboratoire central, le cas échéant. Lorsque le laboratoire central ne pouvait fournir ces données ou si elles étaient inconnues, la cytogénétique avant la sélection a été utilisée.
- ^c Le risque élevé était défini comme la délétion du chromosome 17p (del[17p]), la translocation impliquant les chromosomes 4 et 14 (t[4;14]), ou la translocation impliquant les chromosomes 14 et 16 (t[14;16]).
- ^d Le stade ISS révisé a été obtenu à partir du stade ISS, de l'anomalie cytogénétique et du taux de lactate-déshydrogénase sérique au départ.
- ^e L'induction avec ou sans greffe hématopoïétique de cellules souches et avec ou sans traitement d'entretien a été considérée comme un schéma simple.

La plupart des patients (88 %) traités par Abecma ont reçu un traitement de transition pour leur myélome multiple pendant le processus de fabrication. Le délai médian entre la leucaphérèse et la disponibilité du produit était de 32 jours (intervalle : de 24 à 55 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 40 jours (intervalle : de 33 à 79 jours).

L'efficacité a été établie sur la base du taux de réponse global (TRG), du taux de réponse complète (RC) et de la durée de la réponse (DR) évalués par le comité d'évaluation indépendant (CEI) sur la base des critères de réponse uniformes pour le myélome multiple de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Le TRG a été défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou supérieure, selon l'évaluation du CEI dans la population traitée par Abecma. Le TRG a été soumis au test de l'hypothèse nulle de ≤ 50 %.

14.2 Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 9. Six patients ont été exclus de l'analyse de l'efficacité en raison de l'absence de maladie mesurable au moment de la perfusion d'Abecma.

Tableau 9 : Résumé de l'efficacité fondé sur l'examen du comité d'évaluation indépendant selon les critères de l'IMWG

	Population inscrite ^a (n = 140)	Population traitée avec une maladie mesurable au moment de la perfusion d'Abecma [150 à 450 x 10 ⁶] (N = 122)
Critère d'évaluation principal		
Taux de réponse global (RP ou supérieure), n (%) IC à 95 % ^b	90 (64) 56, 72	90 (74) 65, 81
Principaux critères d'évaluation secondaires		
RC ou RCs, n (%) IC à 95 % ^b	39 (28) 21, 36	39 (32) 24, 41
Autres critères d'évaluation secondaires		
TBRP, n (%) IC à 95 % ^b	24 (17) 11, 24	24 (20) 13, 28
Durée de la réponse^c (RP ou supérieure) Médiane ^d (mois) IC à 95 % ^d	11 9, 11	11 9, 11

Tableau 9 : Résumé de l'efficacité fondé sur l'examen du comité d'évaluation indépendant selon les critères de l'IMWG

	Population inscrite ^a (n = 140)	Population traitée avec une maladie mesurable au moment de la perfusion d'Abecma
		[150 à 450 x 10 ⁶] (N = 122)
Durée de la réponse (RC ou supérieure)		
Médiane ^d (mois)	19	19
IC à 95 % ^d	11, N.É.	11, N.É.

CAR = récepteur d'antigène chimérique (chimeric antigen receptor); IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; IMWG = International Myeloma Working Group; max. = maximum; min. = minimum; N.É. = non évaluable; RP = réponse partielle; RCs = réponse complète stricte; TBRP = très bonne réponse partielle.

^a Tous les patients ayant subi une leucaphérèse. Les données sur la réponse des patients présentant une maladie non mesurable au départ ne sont pas incluses (n = 6).

^b Pour « 150 à 450 x 10⁶ » et « Population inscrite » : IC exact de Clopper-Pearson.

^c La réponse est définie comme l'obtention d'une RCs, d'une RC, d'une TBRP ou d'une RP, selon les critères de l'IMWG.

^d La médiane et l'IC à 95 % sont fondés sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Chez les patients qui ont répondu au traitement (RP ou supérieure), le délai de réponse (DR) médian était de 1 mois (min., max. : 0,5, 2,9) à partir de la perfusion d'Abecma.

14.4 Immunogénicité

Abecma peut provoquer la production d'anticorps dirigés contre le produit. Dans les études cliniques, l'immunogénicité humorale d'Abecma a été mesurée en déterminant le taux d'anticorps anti-CAR sérique avant et après l'administration.

Dans l'étude KarMMa, 3,9 % des patients (5/128) ont obtenu des résultats positifs pour les anticorps anti-CAR avant la perfusion et des anticorps anti-CAR induits par le traitement ont été détectés chez 48 % (61/128) des patients. Il n'y a aucune preuve que la présence d'anticorps anti-CAR préexistants ou après la perfusion ait une incidence sur l'expansion cellulaire, l'innocuité ou l'efficacité d'Abecma.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

En raison de la nature de ce produit, aucune étude traditionnelle sur la toxicité, la fertilité et la pharmacocinétique n'a été menée pour Abecma.

Cancérogénicité et génotoxicité : Les tests de génotoxicité et les études sur la cancérogénicité chez les rongeurs ne sont pas appropriés pour évaluer le risque de mutagenèse insertionnelle pour les produits de thérapie cellulaire génétiquement modifiés. Il n'existe pas d'autres modèles animaux adéquats.

Les études d'expansion *in vitro* avec des lymphocytes T CAR-positifs (Abecma) de donneurs en bonne santé et de patients n'ont montré aucun signe de transformation et/ou d'immortalisation des lymphocytes T. Une analyse de site d'insertion génomique du vecteur lentiviral a été effectuée sur des échantillons d'Abecma comprenant des lots de patients et aucun signe d'intégration préférentielle n'a été observé près des gènes préoccupants ou de domination préférentielle des cellules hébergeant des sites d'intégration préoccupants.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

- 1) PrACTEMRA (tocilizumab, 20 mg/mL [solution concentrée pour perfusion]; 162 mg/0,9 mL [solution pour injection]), n° de contrôle 235547, monographie du produit, Hoffmann-La Roche Limited [4 janv. 2021].
- 2) PrPhosphate de fludarabine, solution stérile pour injection 25 mg/mL (2 mL par fiole), n° de contrôle 190383, monographie du produit, Teva Canada Limited [1er mars 2016].
- 3) PrPROCYTOX [(cyclophosphamide en comprimés USP : 25 mg, 50 mg; cyclophosphamide pour injection : 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg (poudre pour injection) par fiole], n° de contrôle 155509, monographie du produit, Baxter Corporation [7 sept. 2012].
- 4) PrSOLU-MEDROL (succinate sodique de méthylprednisolone pour injection, USP, poudre stérile, fioles de 500 mg et 1 g), n° de contrôle 213593, monographie du produit, Pfizer Canada Inc. [9 mai 2018].
- 5) PrDEXAMÉTHASONE OMEGA UNIDOSE (injection de phosphate sodique de dexaméthasone USP, 10 mg/mL), n° de contrôle 154533, renseignements thérapeutiques, Omega Laboratories Limited [12 juin 2012].

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Abecma^{MC}

(idécabtagène vicleucef)

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir Abecma et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Abecma.

Mises en garde et précautions importantes

Abecma peut entraîner des effets secondaires graves. Dans certains cas, ces effets secondaires graves peuvent mettre la vie en danger et même entraîner la mort. Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes prenant Abecma :

- Fièvre et frissons, qui peuvent être des symptômes d'une maladie appelée « syndrome de libération de cytokines » (SLC); ce syndrome peut être grave ou mortel. Les autres symptômes du SLC comprennent une difficulté à respirer, des étourdissements ou une sensation de tête légère, des nausées, des maux de tête, des battements cardiaques rapides, une baisse de la tension artérielle ou de la fatigue, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs musculaires et des douleurs articulaires.
- Problèmes neurologiques, tels que confusion, problèmes de mémoire, difficulté à parler ou lenteur de la parole, difficulté à comprendre les paroles, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution du niveau de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, convulsions (crises convulsives), tremblements ou faiblesse avec perte de la fonction motrice d'un côté du corps.
- Fièvre; faible tension artérielle; essoufflement; faible nombre de cellules sanguines; saignement; lésion aux reins, au foie, à la rate et à d'autres organes. Il peut s'agir de symptômes d'un effet secondaire grave appelé lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique (LH/SAM), potentiellement mortel ou mortel s'il n'est pas détecté tôt et traité rapidement.

Abecma ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement qualifié.

Pourquoi Abecma est-il utilisé?

- Abecma est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer appelé myélome multiple, qui est un cancer de la moelle osseuse.
- Il est administré lorsque le cancer n'a pas répondu à au moins trois traitements différents ou est revenu après ces traitements.

Abecma a été approuvé avec conditions (AC-C) pour l'indication ci-dessous. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit fonctionne comme il le devrait. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

- le traitement des patients adultes présentant un myélome multiple qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré.

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

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

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité et être de qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que d'autres traitements existants.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment Abecma agit-il?

Abecma est fabriqué à partir de vos propres globules blancs. Ceux-ci sont prélevés dans votre sang et sont modifiés pour reconnaître les cellules de votre cancer (myélome) dans votre organisme. Il peut s'écouler environ 4 semaines entre le moment où le site de fabrication reçoit vos cellules et le moment où le produit est prêt à être expédié à votre professionnel de la santé. Vous pourriez recevoir d'autres traitements contre votre cancer pendant la fabrication d'Abecma. Lorsque ces globules blancs sont réintroduits dans votre sang, ils peuvent reconnaître et attaquer les cellules du myélome.

Quels sont les ingrédients dans Abecma?

Ingrédients médicinaux : idécabtagène vicleucel

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium trihydraté, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, CryoStor^{MD} CS10, eau pour injection, gluconate de sodium.

Abecma est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Abecma est une suspension cellulaire liquide et incolore pour perfusion à répartir dans un ou plusieurs sacs pour perfusion. Abecma est administré par perfusion intraveineuse une seule fois.

Ne prenez pas Abecma si :

- vous êtes allergique à Abecma ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (énumérés à la section « Quels sont les ingrédients dans Abecma? »). Si vous croyez être allergique à ces substances, demandez conseil à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Abecma, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes pulmonaires ou cardiaques.
- si votre tension artérielle est faible (basse pression).
- si vous avez une infection. L'infection sera traitée avant la perfusion d'Abecma.
- si vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Chez les personnes atteintes d'un myélome, les signes d'une aggravation peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de faiblesse, une douleur osseuse ou une perte de poids inexplicée.
- si vous avez déjà eu une infection par le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'hépatite B ou C ou le virus de l'immunodéficience humaine.
- si vous avez été vacciné au cours des 6 semaines précédentes ou prévoyez recevoir un vaccin au cours des prochains mois.

- si vous avez eu des symptômes de réactions allergiques graves, tels qu'essoufflement ou difficulté à respirer, éruption cutanée, enflure des lèvres, de la langue ou du visage, douleur thoracique, étourdissements ou évanouissements.
- si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir. Si tel est le cas, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Les effets d'Abecma chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont pas connus et ce médicament pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou votre enfant allaité.
- Si vous devenez enceinte ou pensez l'être après le traitement par Abecma, parlez-en immédiatement à votre médecin. Vous passerez un test de grossesse avant le début du traitement. Abecma ne doit être administré que si le résultat montre que vous n'êtes pas enceinte.
- si vous êtes un homme et prévoyez concevoir un enfant après le traitement par Abecma.
- si vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire.

Autres mises en garde à connaître :

- Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie lourde ou de vous livrer à toute autre activité possiblement dangereuse pendant au moins 8 semaines après avoir reçu Abecma. Le traitement peut entraîner des problèmes temporaires de mémoire et de coordination, de la somnolence, de la confusion, des étourdissements et des convulsions.
- Ne faites pas de dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules aux fins de transplantation après le traitement par Abecma.
- Abecma contient jusqu'à 752 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 37,6 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte.
- Abecma contient jusqu'à 274 mg de potassium par dose. Ces facteurs doivent être pris en considération si votre fonction rénale est altérée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Abecma :

- Corticostéroïdes, agents de chimiothérapie et autres médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire. Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet d'Abecma et le rendre moins efficace.
- Vaccins à virus vivants : Vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins à virus vivants :
 - au cours des 6 semaines qui précèdent une courte chimiothérapie (appelée chimiothérapie de lymphodéplétion) visant à préparer votre organisme à recevoir Abecma.
 - durant le traitement par Abecma.
 - après le traitement, pendant que le système immunitaire se rétablit.

Parlez à votre médecin si vous devez recevoir des vaccins.

Comment recevrez-vous Abecma?

Prélèvement de sang pour préparer Abecma à partir de vos globules blancs

- Votre médecin prélèvera de votre sang au moyen d'un tube (cathéter) introduit dans l'une de vos veines. Certains de vos globules blancs seront séparés de votre sang et le reste de votre sang sera retourné dans votre corps. Cette intervention, appelée « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répétée.
- Vos globules blancs seront ensuite congelés et envoyés pour préparer Abecma.

Autres médicaments administrés avant Abecma

- Quelques jours avant le traitement par Abecma, vous recevrez une courte chimiothérapie dans le but d'éliminer vos globules blancs existants.

- Peu de temps avant l'administration d'Abecma, vous recevrez de l'acétaminophène et un antihistaminique. Ces médicaments ont pour but de réduire le risque de réactions liées à la perfusion ou de fièvre.

Comment Abecma est-il administré?

- Votre médecin vérifiera qu'Abecma a été préparé à partir de votre propre sang en s'assurant les éléments d'identification qui figurent sur les étiquettes du médicament sont bien les vôtres.
- Abecma est administré sous forme de perfusion au moyen d'un tube introduit dans l'une de vos veines.

Après l'administration d'Abecma

- Vous devez rester près du centre de traitement où vous avez reçu Abecma pendant au moins 4 semaines.
- Vous pourriez être surveillé quotidiennement au centre de traitement pendant au moins 7 jours.
- Cela permettra à votre médecin d'évaluer l'efficacité du traitement et de prendre en charge les effets secondaires que vous pourriez ressentir.
- Votre médecin vous remettra une carte de renseignements en cas d'urgence. Veuillez la lire attentivement et suivre les directives indiquées.
- Montrez toujours la carte de renseignements en cas d'urgence au médecin ou à l'infirmière lorsque vous les voyez ou si vous allez à l'hôpital.
- Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines pour suivre vos progrès. Ces analyses sanguines sont importantes. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour fixer une nouvelle date.

Dose habituelle :

Abecma est offert sous la forme d'une suspension cellulaire répartie dans un ou plusieurs sacs pour perfusion. La dose cible est de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs dans un intervalle de 275 à 520×10^6 lymphocytes T CAR-positifs. Abecma est un traitement à dose unique qui vous sera administré une seule fois.

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

En recevant Abecma, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

Très courants :

- Maux de tête
- Étourdissements, fatigue ou manque d'énergie
- Battements cardiaques rapides
- Hypotension artérielle (basse pression), étourdissements en position debout ou hypertension artérielle (haute pression)
- Toux
- Baisse d'appétit
- Constipation
- Nausées, vomissements
- Diarrhée
- Enflure des chevilles, des bras, des jambes et du visage
- Douleur articulaire
- Faible nombre de globules blancs (neutrophiles, leucocytes et lymphocytes), avec ou sans fièvre, ce qui peut augmenter votre risque d'infection
- Analyses de laboratoire montrant de faibles taux d'anticorps, appelés immunoglobulines (hypogammaglobulinémie), qui sont importants dans la lutte contre les infections
- Analyses de laboratoire montrant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (test de la fonction hépatique anormal) ou un taux plus élevé d'une protéine (protéine C-réactive) dans le sang qui peut indiquer une inflammation

Courants :

- Difficulté à dormir
- Douleur musculaire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Fièvre, frissons, difficulté à respirer, étourdissements ou sensation de tête légère, nausées, maux de tête, battements cardiaques rapides, hypotension (basse pression) ou fatigue : peuvent être des symptômes d'un effet secondaire appelé syndrome de libération de cytokines (ou SLC), qui peut être grave ou mortel.		√	√
Confusion, problèmes de mémoire, difficulté à parler ou lenteur de la parole, difficulté à comprendre la parole, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution du niveau de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, convulsions (crises convulsives), tremblements ou faiblesse avec perte de la fonction motrice d'un côté du corps		√	√
Tout signe d'infection, comme fièvre, frissons, pouls rapide. Selon le site de l'infection, vous pourriez également présenter un mal de gorge, de la toux, de l'essoufflement ou une respiration rapide, de la douleur thoracique, de la douleur au moment d'uriner ou du sang dans l'urine.		√	√
Grande fatigue, faiblesse ou essoufflement, qui peuvent être des signes de faibles taux de globules rouges (anémie)		√	√
Tendance aux saignements ou aux ecchymoses (bleus) survenant sans raison, y compris saignements de nez, de la bouche ou des intestins, qui		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peuvent être des signes d'un faible nombre de plaquettes dans votre sang			
Essoufflement avec ou sans effort		√	
Fatigue, faiblesse musculaire ou crampes ou rythme cardiaque irrégulier, qui peuvent être des signes de faibles taux de calcium, de potassium, de sodium, de magnésium, de phosphate ou d'albumine dans le sang		√	
COURANT			
Inflammation grave due à l'activation de votre système immunitaire, ce qui pourrait entraîner de la fièvre, une diminution du nombre de cellules sanguines, de la difficulté à respirer, une faible tension artérielle, des étourdissements, un risque accru de saignement, de graves lésions aux reins, au foie, à la rate ou à d'autres organes du corps; peut être mortelle ou potentiellement mortelle		√	√
Saignements spontanés ou prolongés et excessifs (coagulopathie)		√	√
Essoufflement extrême ou difficulté à respirer, sensation d'étouffement, anxiété, agitation, toux, expectorations mousseuses contenant ou non du sang, coloration bleue des lèvres ou battements cardiaques rapides, causés par une accumulation de liquide dans les poumons (symptômes possibles d'œdème pulmonaire)		√	√
Mouvements anormaux du corps ou manque de coordination		√	
Rythme cardiaque irrégulier		√	
Essoufflement, confusion ou somnolence, qui peuvent être des signes d'un faible taux d'oxygène dans le sang (hypoxie)		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'Abecma, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.celgene.ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été préparé par Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb.

© 2021 Celgene Corporation

Abecma est une marque de commerce de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.

Dernière révision : juillet 2021