

Brochure destinée aux professionnels de santé



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

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version 2 – Mars 2022



Table des matières

1. Indication.....	4
2. Mesures additionnelles de réduction des risques	5
3. Points importants à prendre en compte avant d'administrer Abecma®.....	6
4. Préparation de l'administration d'Abecma®.....	7
Instructions pour la décongélation.....	8
5. Suivi des patients après l'administration d'Abecma®	9
6. Risques associés à Abecma®.....	10
7. Syndrome de relargage des cytokines	11
7.1. Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines.....	11
7.2. Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines ..	12
7.3. Gestion du syndrome de relargage des cytokines.....	13
8. Toxicités neurologiques	15
8.1. Présentation clinique des toxicités neurologiques	15
8.2. Gestion des toxicités neurologiques.....	16
9. Conseils aux patients.....	19
10. Test du transgène des tumeurs malignes secondaires.....	20
11. Coordonnées du laboratoire pharmaceutique	21
12. Déclaration des effets indésirables.....	22
13. Références.....	23





Liste des tableaux

Tableau 1 : Manifestations les plus fréquentes du syndrome de relargage des cytokines observées dans les études KarMMA et CRB-401	12
Tableau 2 : Détermination du grade des SRC associés à Abecma® et recommandations de prise en charge	14
Tableau 3 : CTCAE v4.0 Classification des symptômes des toxicités neurologiques utilisés pour déterminer le grade des toxicités neurologiques.....	17
Tableau 4 : Détermination du grade des toxicités neurologiques et recommandations de prise en charge	18

Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BCMA	Antigène de Maturation des Lymphocytes B (<i>B-cell maturation antigen</i>)
CAR	Récepteur Antigénique Chimérique (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>)
CD	Cluster de Différenciation
CTCAE	Critères de Terminologie Communs pour les Evénements Indésirables (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVVHD	Hémodialyse Veino-Veineuse Continue (<i>Continuous Veno-Venous Hemodialysis</i>)
EBMT	Société Européenne de Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>)
FiO ₂	Fraction inspirée d'Oxygène
GVHD	Maladie du Greffon Contre l'Hôte (<i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
IV	Intraveineux
NA	Non Applicable
NCI	Institut National du Cancer (<i>National Cancer Institute</i>)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SRC	Syndrome de Relargage des Cytokines

1. Indication

-  Abecma® (idecabtagene vicleucel) est une immunothérapie constituée de lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés, transduits par un vecteur lentiviral codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).
-  Chaque poche de perfusion d'Abecma® est propre à chaque patient et contient une dispersion cellulaire d'idecabtagene vicleucel à une concentration en lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer le récepteur antigénique chimérique anti-BCMA (lymphocytes T viables CAR-positifs) dépendante de chaque lot. Le produit fini est conditionné dans une ou plusieurs poches de perfusion contenant une dispersion cellulaire de 260 à 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.
-  Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs, répartie dans une ou plusieurs poches de perfusion. La dose cible est de 420 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, avec un intervalle de 260 à 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs.
-  Abecma® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour plus d'informations.



2. Mesures additionnelles de réduction des risques



Cette brochure fait partie des **mesures additionnelles de réduction des risques** mises en place pour Abecma® et contient des informations concernant le **syndrome de relargage des cytokines (SRC)** et les **toxicités neurologiques**, effets indésirables associés à Abecma®. Ces effets indésirables ne constituent pas les seuls effets indésirables associés à Abecma®. Veuillez consulter le RCP d'Abecma® pour plus d'informations.



Abecma® est uniquement disponible dans les établissements de santé qualifiés conformément au programme de distribution contrôlée approuvé en :

- Garantissant un **accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion d'Abecma®**. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), s'assurant que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- S'assurant que les **professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont complété le programme pédagogique**.



Pour **compléter le programme pédagogique**, les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser et administrer Abecma® **doivent recevoir cette brochure** contenant notamment les informations sur certains risques associés à Abecma® : le syndrome de relargage des cytokines et les effets neurologiques graves. Les professionnels de santé doivent également **remettre aux patients la Carte Patient** qui comporte également des messages importants sur les risques de SRC et d'effets neurologiques.

3. Points importants à prendre en compte avant d'administrer Abecma®



Pour **réduire les risques d'effets indésirables** associés au traitement par Abecma®, les établissements de santé doivent **se conformer aux mesures de réduction des risques** telles que décrites dans cette brochure destinée aux professionnels de santé, avant de commander Abecma®.



Abecma® doit être administré dans un **établissement de santé qualifié**.



Les établissements de santé doivent **s'assurer qu'une dose de tocilizumab** (à utiliser en cas de SRC) **soit disponible avant la perfusion** pour une utilisation immédiate sur site. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

4. Préparation de l'administration d'Abecma®



Abecma® doit être transporté dans le centre de traitement dans des **contenants fermés, résistants et étanches**.



Ce médicament contient des **cellules sanguines humaines**. Les professionnels de santé qui manipulent Abecma® doivent prendre les **précautions appropriées** (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.



Avant la perfusion d'Abecma®, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la ou les cassette(s), la ou les poche(s) de perfusion et le certificat de libération pour perfusion (RFI) d'Abecma®. La poche de perfusion d'Abecma® ne doit pas être retirée de la cassette si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu. **Le laboratoire pharmaceutique doit être contacté immédiatement s'il existe des incohérences entre les étiquettes et les identifiants du patient.**



Si plusieurs poches de perfusion ont été reçues pour le traitement, elles doivent être décongelées une par une. La décongélation et la perfusion d'Abecma® doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et la décongélation doit être adaptée de manière à ce qu'Abecma® soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt.





Instructions pour la décongélation

- Sortir la poche de perfusion d'Abecma® de la cassette et l'inspecter afin de **s'assurer de l'intégrité du contenant** (absence de déchirures ou d'entailles) avant la décongélation. Si la poche de perfusion a été endommagée ou si elle fuit, elle ne doit pas être administrée et elle doit être éliminée conformément aux procédures locales de traitement des déchets d'origine humaine.
- Placer la poche de perfusion **à l'intérieur d'une deuxième poche stérile**.
- **Décongeler Abecma®** à environ **37 °C dans un dispositif de décongélation agréé ou au bain-marie** jusqu'à ce que la poche de perfusion ne contienne plus de glace visible. **Mélanger délicatement** le contenu de la poche pour disperser les amas de matériel cellulaire. **Si des amas cellulaires visibles persistent**, continuer de mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de matériel cellulaire se dispersent normalement avec un mélange manuel doux. **Ne pas laver, centrifuger et/ou remettre Abecma® en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.**
- Chaque poche doit être **perfusée dans un délai d'1 heure** après le début de la décongélation. **Après décongélation**, le volume du produit destiné à être perfusé doit être conservé à **température ambiante (entre 20°C et 25°C)**.
- **NE PAS recongeler** le produit après décongélation.



Pour les instructions complètes sur la façon d'administrer Abecma® après décongélation, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

5. Suivi des patients après l'administration d'Abecma®



Les patients doivent être **surveillés pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion** dans l'établissement de santé qualifié afin de **déceler tout signe et symptôme de SRC, d'événements neurologiques potentiels** et d'autres toxicités.



Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient sera surveillé à la discrétion du médecin.



Il doit être **demandé aux patients de rester à proximité** (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant **au moins 4 semaines après la perfusion**.



La Société Européenne de Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (EBMT) tient un **registre de suivi des patients ayant reçu Abecma®**. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients de l'importance de leur contribution à ce type de registre et doivent leur proposer l'inclusion dans le registre mené par l'EBMT après le traitement par Abecma®, pour un **suivi de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 15 ans après la perfusion**.

6. Risques associés à Abecma®



Des cas de **syndrome de relargage des cytokines**, comprenant des réactions fatales ou mettant en jeu le pronostic vital, sont survenus après l'administration d'Abecma®. La quasi-totalité des patients ont présenté un SRC à des degrés différents. Au premier signe de SRC, des soins de support, un traitement par tocilizumab ou par tocilizumab et corticoïdes doivent être instaurés. La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes. **En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital**, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.



Des **toxicités neurologiques**, telles qu'une aphasie et une encéphalopathie, pouvant être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma®. Les toxicités neurologiques peuvent survenir simultanément avec le SRC, après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC. Surveiller les événements neurologiques après le traitement par Abecma®. Instaurer des soins de support et/ou des corticoïdes si besoin. Des soins de support en unité de soins intensifs doivent être mis en place **pour les toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital**.



En raison des risques associés au traitement par Abecma®, **la perfusion doit être retardée jusqu'à un maximum de 7 jours si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes :**

- Événements indésirables graves non résolus (en particulier des événements pulmonaires, cardiaques ou une hypotension artérielle), y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
- Infections actives ou troubles inflammatoires (comprenant pneumopathie, myocardite, hépatite).
- Maladie active du greffon contre l'hôte (GVHD).

7. Syndrome de relargage des cytokines

7.1 Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines

- Des cas de SRC, incluant des réactions fatales ou engageant le pronostic vital, sont survenus chez des patients après un traitement par Abecma®.
- Les informations de cette section sont basées sur les données de l'étude KarMMa et de l'étude CRB-401, dans lesquelles 184 patients présentant un myélome multiple en rechute/réfractaire ont reçu Abecma®, avec des doses cibles de 150 à 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs (correspondant à 133 à 485 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs).
 - Globalement, pour toutes les doses cibles, un SRC s'est produit chez 81,0% des patients recevant Abecma®.
 - Un SRC de grade 3 ou plus (en fonction des critères de *Lee et al.*, 2014) est survenu chez 5,4% des patients ; un SRC fatal a été rapporté chez 0,5% des patients.
 - Le délai médian d'apparition était de 1 jour (intervalle : 1 à 17 jours).
 - La durée médiane du SRC était de 5 jours (intervalle : 1 à 63 jours).
 - 45,1% des patients ont reçu du tocilizumab ; 32,6% ont reçu une dose unique tandis que 12,5% ont reçu plus d'une dose de tocilizumab.
 - Dans l'ensemble, pour toutes les doses cibles, 15,8% des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC. Sur les 92 patients à la dose cible de 450 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs, 54,3% des patients ont reçu du tocilizumab et 22,8% ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement du SRC.

7.2 Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines

- **Le SRC est une toxicité non spécifique à l'antigène** qui se produit suite à une activation immunitaire de haut niveau découlant du mécanisme d'action d'Abecma® (Lee, 2014).
- **Les symptômes cliniques et la sévérité du SRC sont très variables**, allant de symptômes pseudo-grippaux légers à une défaillance multiviscérale. La fièvre est caractéristique du SRC.
- La gestion du SRC peut être compliquée par des affections concomitantes.
- **Pour les SRC sévères ou mettant en jeu le pronostic vital**, une surveillance en unité de soins intensifs et des soins de support doivent être envisagés.
- **Les manifestations les plus fréquentes du SRC** sont basées sur les données de 184 patients recevant Abecma® dans l'étude KarMMa et l'étude CRB-401 pour la prise en charge d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins 3 traitements antérieurs, dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38.

Tableau 1 : Manifestations fréquentes du syndrome de relargage des cytokines observées dans les études KarMMa et CRB-401

Fièvre	78,3%	Hypoxie	16,3%
Hypotension	32,1%	Protéine C réactive augmentée	16,3%
Tachycardie	25,5%	Céphalées	14,7%
Tremblements	23,4%	Fatigue	10,9%

7.3 Gestion du syndrome de relargage des cytokines

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de SRC pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRC se manifestent à n'importe quel moment.
- **Identifier** le SRC sur la base des manifestations cliniques. Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.
- **Dès les premiers signes d'un SRC**, initier un traitement avec des soins de support, du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticoïdes, conformément aux recommandations de prise en charge décrites dans le [Tableau 2](#). Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab peuvent être utilisées.
- Abecma® peut poursuivre son expansion et persister après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes.
- La fonction cardiaque et organique des patients présentant un SRC doit être étroitement surveillée jusqu'à la résolution des symptômes.
- **En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital**, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.
- Si une **toxicité neurologique concomitante** est suspectée pendant un SRC, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le [Tableau 4](#) et l'intervention la plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les [Tableaux 2 et 4](#) doit être utilisée.



Il est recommandé d'**augmenter précocement la dose** (dose supérieure de corticoïdes, d'autres agents anticytokines, de thérapies anti-lymphocytes T) **chez les patients présentant un SRC réfractaire dans les 72 heures suivant la perfusion d'Abecma®** caractérisé par une fièvre persistante, une toxicité organique terminale (par ex. hypoxie, hypotension) et/ou une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) dont le grade ne s'améliore pas dans les 12 heures suivant les interventions de première intention.



Tableau 2 : Détermination du grade des SRC associés à Abecma® et recommandations de prise en charge

Grade du SRC (<i>Lee et al, 2014</i>)	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 1		
Symptômes nécessitant un traitement symptomatique uniquement (par exemple fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgie, malaise).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	—
Grade 2		
Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoins en oxygène inférieurs à 40 % de FiO ₂ ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité organique de Grade 2.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).	Envisager l'administration de dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 à 24 heures.
Grade 3		
Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Fièvre, besoin en oxygène supérieur ou égal à 40 % FiO ₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de multiples vasopresseurs, ou toxicité d'organe de Grade 3, ou élévation des transaminases de Grade 4.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer de la dexaméthasone (par exemple 10 mg IV toutes les 12 heures).
Pour les grades 2 et 3		
En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de persistance de la progression rapide, passer à la méthylprednisolone à la dose de 2 mg/kg, suivis de 2 mg/kg répartis 4 fois par jour. Si des stéroïdes sont initiés, les continuer pendant au moins 3 doses et réduire progressivement sur un maximum de 7 jours. Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.		
Grade 4		
Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou défaillance organique de Grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.
Pour le grade 4		
Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokines. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures, envisager l'administration de méthylprednisolone (1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) ou un traitement anti-lymphocytes T tel que le cyclophosphamide à 1,5 g/m ² ou d'autres.		

CVVHD : Continuous Veno-Venous Hemodialysis ; FiO₂ : Fraction inspirée d'Oxygène ; IV : Intraveineux ; SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines.

8. Toxicités neurologiques

8.1 Présentation clinique des toxicités neurologiques

- Des toxicités neurologiques, telles qu'une aphasie et une encéphalopathie, pouvant être sévères ou engager le pronostic vital, sont survenues après le traitement par Abecma®. Les toxicités neurologiques peuvent survenir simultanément avec un SRC, après résolution du SRC, ou en l'absence de SRC.
- Dans les études groupées (KarMMa et CRB-401), sur les 184 patients :
 - Indépendamment de l'attribution des toxicités neurologiques par l'investigateur, les toxicités neurologiques ou psychiatriques les plus fréquemment rapportées incluaient les céphalées (28,8%), les vertiges (15,2%), l'état confusionnel (13,0%), l'insomnie (9,8%), l'anxiété (8,2%), les tremblements (8,2%) et la somnolence (6,5%).
 - D'autres effets indésirables neurologiques survenus à une fréquence inférieure et considérés comme cliniquement importants comprenaient l'aphasie (4,3 %) et une encéphalopathie (4,3 %).
- Une neurotoxicité identifiée par les investigateurs, qui était la principale méthode d'évaluation de la neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs dans l'étude KarMMa uniquement, est survenue chez 18,0 % des 128 patients recevant Abecma®, elle était de grade 3 chez 3,1 % des patients (aucun événement de grade 4 ou 5) :
 - Le délai médian d'apparition du premier événement était de 2 jours (intervalle : 1 à 10).
 - La durée médiane était de 3 jours (intervalle : 1 à 26).
 - D'une manière générale, 7,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes pour le traitement d'une neurotoxicité associée aux lymphocytes T CAR-positifs, tandis qu'à la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T CAR-positifs, 14,8 % des patients ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes.
 - Les manifestations les plus fréquentes de neurotoxicité identifiée par l'investigateur comprenaient un état confusionnel (9,4 %), une encéphalopathie (5,5 %), une aphasie (4,7 %), des hallucinations (3,1 %) et des modifications de l'état mental (3,1 %).

8.2 Gestion des toxicités neurologiques

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité neurologique pendant les 10 premiers jours après la perfusion d'Abecma®, dans l'établissement de santé qualifié, comme évoqué précédemment. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma®, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes et des symptômes de toxicité neurologique se manifestent à tout moment.
- **Prodiguer des soins de support** en unité de soins intensifs **pour les toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.**
- **En cas de suspicion d'une toxicité neurologique** (voir Tableau 3), elle doit être prise en charge selon les recommandations du Tableau 4.
- **Si un SRC concomitant est suspecté** pendant une toxicité neurologique, il doit être pris en charge conformément aux recommandations décrites dans le Tableau 2 et l'intervention la plus agressive pour les deux réactions indiquées dans les Tableaux 2 et 4 doit être utilisée.

Tableau 3 : CTCAE v4.0 Classification des symptômes des toxicités neurologiques utilisés pour déterminer le grade des toxicités neurologiques

Evènement indésirable/domaine de neurotoxicité (NCI-CTAE v4.0)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Œdème cérébral	NA	NA	NA	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence
Confusion	Désorientation légère	Désorientation modérée limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Désorientation sévère limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence
Diminution du niveau de conscience	Diminution du niveau de vigilance	Sédation ; faible réponse aux stimuli ; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Réveil difficile	Mise en jeu du pronostic vital ; coma ; nécessitant une prise en charge en urgence
Vertiges	Légère instabilité ou sensation de mouvement	Instabilité ou sensation de mouvement modérée limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Instabilité ou sensation de mouvement sévère limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	NA
Dysphasie	Conscience d'une dysphasie réceptive ou expressive, sans altération de l'aptitude à communiquer	Dysphasie expressive ou réceptive modérée ; altération de l'aptitude à communiquer spontanément	Dysphasie réceptive ou expressive sévère ; altération de l'aptitude à lire, écrire ou communiquer intelligiblement	NA
Encéphalopathie	Symptômes légers	Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence
Céphalée	Douleur légère	Douleur modérée limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	NA
Convulsion	Crise partielle brève ; pas de perte de connaissance	Crise généralisée brève	Nouvelles crises (généralisées ou partielles) ; crises répétées malgré un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital
Tremblement	Symptômes légers	Symptômes modérés limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne	NA

CTCAE v4.0 : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 ; NA : Non Applicable ; NCI : National Cancer Institute.

Tableau 4 : Détermination du grade des toxicités neurologiques et recommandations de prise en charge

Grade des toxicités neurologiques*	Corticoïdes et traitements antiépileptiques
Grade 1 (Léger ou asymptomatique)	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si les convulsions surviennent 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller le patient. Si les convulsions surviennent moins de 72 heures après la perfusion et que les symptômes ne sont pas contrôlés par les soins de support seuls, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
Grade 2 (Modéré)	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux stéroïdes supérieure à 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour les céphalées isolées de Grade 2. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.
Grade 3 (Sévère ou médicalement significatif, mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital ; entraînant une hospitalisation ou sa prolongation ; une invalidité)	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour les céphalées isolées de Grade 3. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartis en 4 fois par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours). Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon les manifestations cliniques) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m ² .
Grade 4 (Engageant le pronostic vital)	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g toutes les 24h si besoin, diminuer progressivement selon les manifestations cliniques). Envisager le cyclophosphamide à 1,5 g/m ² . Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon les manifestations cliniques) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m ² .

CTCAE v4.0 : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 ; NCI : National Cancer Institute ; IV : Intraveineux.

*Critères NCI CTCAE v4.0 de classification des toxicités neurologiques.

9. Conseils aux patients



Conseiller au patient de **lire la notice d'information patient**.



Discuter avec le patient des risques de SRC et de toxicités neurologiques, et leur conseiller de **consulter immédiatement un médecin** dans les cas suivants :

- **SRC** : fièvre, frissons, difficultés respiratoires, vertiges ou étourdissements, nausées, maux de tête, battements cardiaques rapides, pression artérielle basse ou fatigue.
- **Toxicité neurologique** : confusion, difficultés à mémoriser, difficultés à parler ou ralentissement de la parole, difficulté à comprendre lorsqu'une personne parle, perte d'équilibre ou de coordination, désorientation, être moins alerte (diminution de l'état de conscience) ou somnolence excessive, perte de conscience, délire, crises d'épilepsie (convulsions), tremblements ou faiblesse avec perte de mouvement d'un côté du corps.



Avant la perfusion, **remettre au patient la Carte Patient** et l'**informer** sur :

- Les symptômes à surveiller qui sont également indiqués sur la Carte Patient.
- La nécessité de toujours porter sur lui la Carte Patient.
- Le numéro de lot et les contacts qui seront complétés par le médecin prescripteur d'Abecma® sur la Carte Patient.



Informer les patients de la nécessité de :

- Rester à proximité de l'établissement de santé qualifié (à moins de 2 heures de transport) pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- Eviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion d'Abecma® ou jusqu'à résolution des effets indésirables neurologiques.

10. Test du transgène des tumeurs malignes secondaires

- En cas de **survenue d'une tumeur maligne** identifiée comme issue des lymphocytes T, ou si un lien de causalité avec Abecma® est suspecté, Celgene-BMS assistera les professionnels de santé à leur demande pour la coordination du transfert d'échantillons de tissus tumoraux des patients pour le test du transgène Abecma®.
- Un **échantillon du tissu tumoral** sera demandé pour tester la présence du transgène Abecma®. Si des niveaux de transgène Abecma® sont détectés dans la biopsie tumorale par hybridation *in situ*, et suggèrent une transformation maligne due à une oncogenèse insertionnelle, une analyse du site d'insertion sera également effectuée pour identifier l'emplacement du transgène et la clonalité de l'insertion.
- Si une **tumeur maligne secondaire** survient après le traitement par Abecma®, les **professionnels de santé sont priés de la signaler directement à Celgene-BMS** :

Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**



Par e-mail : **infomed@bms.com**

Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**

11. Coordonnées du laboratoire pharmaceutique



Pour toute information sur la brochure destinée aux professionnels de santé, le RCP, les informations patients ou pour toute autre question, contactez Celgene-BMS :

- Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**
- Par e-mail : **infomed@bms.com**
- Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**

12. Déclaration des effets indésirables



La déclaration des effets indésirables après l'administration d'Abecma® est importante et permet une **surveillance continue du rapport bénéfice/risque** du médicament.



Les professionnels de santé sont priés de signaler les effets indésirables qui se sont produits pendant l'utilisation d'Abecma® de manière adéquate et appropriée.



Tout effet indésirable doit être déclaré auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé **www.signalement-sante.gouv.fr**

13. Références

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015 ; 126(8):1048. and 2016;128(11):1533.

National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.

