

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Kymriah (tisagenlecleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T transduits ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin (scFV) lié par une région transmembranaire charnière CD8 humain à une chaîne de signalisation intracellulaire du domaine co-stimulateur 4-1BB (CD137) humain et au domaine de signalisation CD3-zêta.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de Kymriah, spécifique à un patient donné, contient du tisagenlecleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné dans une ou plusieurs poches pour perfusion contenant au total une dispersion cellulaire de $1,2 \times 10^6$ à 6×10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs formulés dans une solution de cryoconservation.

La composition cellulaire et le nombre final de cellules varient entre les lots de chaque patient. En plus des lymphocytes T, des cellules *natural killer* (NK) peuvent être présents.

Chaque poche pour perfusion contient 10 – 30 mL ou 30 – 50 mL de cellules en dispersion.

L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de poches pour perfusion (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans la documentation spécifique à chaque lot qui accompagne le médicament pour le traitement.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 2,43 mg de sodium par mL et 24,3 à 121,5 mg de sodium par dose.
Chaque poche contient 11 mg de dextran 40 et 82,5 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion

Dispersion incolore à jaune pâle

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kymriah est indiqué pour le traitement des :

- Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
- Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
- Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Kymriah doit être administré dans un établissement de santé qualifié pour l'utilisation des cellules CAR-T. Le traitement doit être initié sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé ayant de l'expérience dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament.

En cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC), au moins une dose de tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient avant la perfusion. L'établissement de santé doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

La fabrication et la libération de Kymriah prend habituellement 3-4 semaines.

Posologie

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

Le traitement consiste en une seule dose pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR-positifs dans une ou plusieurs poches pour perfusion.

Posologie chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B

La concentration en lymphocytes T viables CAR-positifs dépend de l'indication et du poids corporel du patient.

- Pour les patients de 50 kg et moins : la dose se situe dans un intervalle de $0,2$ à 5×10^6 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR par kg de poids corporel.
- Pour les patients de plus de 50 kg : la dose se situe dans un intervalle de $0,1$ à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

Posologie chez les adultes atteints de LDGCB et LF

- La dose se situe dans un intervalle de $0,6$ à 6×10^8 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

Se reporter à la documentation spécifique jointe à chaque lot pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

La disponibilité de Kymriah doit être confirmée avant de débiter la chimiothérapie lymphodéplétive. Pour les indications LAL à cellules B et LDGCB, il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. Pour le LF, il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 6 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive.

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable si le patient présente une cytopénie significative, par exemple un taux de globules blancs (GB) $\leq 1\ 000$ cellules/ μL au cours de la semaine précédant la perfusion.

Si l'intervalle est supérieur à 4 semaines entre la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion, et si le taux de GB est $>1\ 000$ cellules/ μL , il convient de retraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration de Kymriah.

LAL à cellules B

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (30 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours) et cyclophosphamide (500 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

Si le patient a présenté antérieurement une cystite hémorragique de Grade 4 avec le cyclophosphamide, ou démontré un état chimio-réfractaire à un protocole contenant du cyclophosphamide administré peu de temps avant la chimiothérapie lymphodéplétive, il convient d'utiliser le schéma suivant :

- Cytarabine (500 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours) et étoposide (150 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de cytarabine).

LDGCB et LF

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie lymphodéplétive est le suivant :

- Fludarabine (25 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de fludarabine).

Si le patient a présenté antérieurement une cystite hémorragique de Grade 4 avec le cyclophosphamide, ou démontré un état chimio-réfractaire à un protocole contenant du cyclophosphamide administré peu de temps avant la chimiothérapie lymphodéplétive, il convient d'utiliser le schéma suivant :

- Bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours).

Prémédication

Afin de réduire le risque potentiel lié aux réactions aiguës à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphenhydramine ou un autre antihistaminique H1 est recommandée dans les 30 à 60 minutes environ avant la perfusion de Kymriah. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés, à aucun moment, sauf en cas d'urgence engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Evaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Kymriah doit être retardé chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4).

Surveillance après la perfusion

- Les signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, des événements neurologiques et autres toxicités doivent être surveillés quotidiennement chez les patients les 10 premiers jours suivant la perfusion. Les médecins doivent envisager une hospitalisation les 10 premiers jours après la perfusion ou aux premiers signes/symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'événements neurologiques.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, la surveillance du patient doit être réalisée à la discrétion du médecin.
- Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.

Populations particulières

Sujets âgés

LAL à cellules B

La sécurité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies.

LDGCB et LF

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de plus de 65 ans.

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

Il n'existe aucune expérience de fabrication de Kymriah pour des patients testés positifs pour le VIH, ou une infection active par le VHB ou le VHC. Un produit de leucaphérèse provenant de ces patients ne sera pas accepté pour la fabrication de Kymriah. Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doit être réalisé conformément aux recommandations cliniques avant le prélèvement des cellules en vue de la fabrication.

Population pédiatrique

LAL à cellules B

L'expérience de Kymriah chez les enfants de moins de 3 ans est limitée. Les données actuellement disponibles pour cette tranche d'âge sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

LDGCB

La sécurité et l'efficacité de Kymriah chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

LF

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

Mode d'administration

Kymriah est réservé à l'usage par voie intraveineuse exclusivement.

Préparation pour la perfusion

Kymriah est destiné à un usage autologue exclusivement. Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur les poches pour perfusion de Kymriah et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches pour perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la documentation spécifique à chaque lot (voir rubrique 4.4).

La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées (veuillez-vous référer à la rubrique 6.6).

Administration

Kymriah doit être administré sous la forme d'une perfusion par voie intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex ne possédant pas de filtre à déleucocytation, à un débit d'environ 10 à 20 mL par minute avec écoulement par gravité.

Une injection intraveineuse en bolus peut être utilisée comme méthode alternative d'administration si le volume de Kymriah à administrer est ≤ 20 mL.

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

4.3 Contre-indications

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

Les contre-indications aux chimiothérapies lymphodéplétives doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du médicament, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pour une durée de 30 ans après l'expiration du médicament.

Usage autologue

Kymriah est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Kymriah ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et dans la documentation spécifique à chaque lot ne correspondent pas à l'identité du patient.

Raisons de retarder le traitement

En raison des risques associés au traitement par tisagenlecleucel, la perfusion doit être retardée si un patient présente les conditions suivantes :

- Effets indésirables graves non résolus (en particulier atteintes pulmonaires, cardiaques ou hypotension artérielle) dus aux précédentes chimiothérapies.
- Infection active non contrôlée.
- Maladie du greffon contre l'hôte (GVH) active.
- Aggravation clinique significative de la leucémie ou progression rapide du lymphome après la chimiothérapie lymphodéplétive.

Transmission d'un agent infectieux

Bien que Kymriah soit soumis à des tests de stérilité et de recherche de mycoplasmes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de la santé qui administrent Kymriah doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

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

Les patients traités par Kymriah ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe. Ces informations figurent sur la carte d'alerte patient qui doit être remise au patient après le traitement.

Leucémie ou lymphome avec atteinte active du système nerveux central (SNC)

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Kymriah chez les patients présentant une leucémie ou un lymphome avec atteinte active du SNC. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de Kymriah n'a pas été établi dans ces populations.

Syndrome de relargage des cytokines

Des cas de syndrome de relargage des cytokines, y compris des événements fatals ou ayant engagé le pronostic vital, ont été observés fréquemment après perfusion de Kymriah (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, le développement du syndrome de relargage des cytokines s'est produit entre 1 et 10 jours (délai d'apparition médian de 3 jours) après la perfusion de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, entre 1 et 9 jours (délai d'apparition médian de 3 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LDGCB et entre 1 et 14 jours (délai d'apparition médian de 4 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LF. Le délai de résolution médian du syndrome de relargage des cytokines était de 8 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 7 jours chez les patients atteints de LDGCB et de 4 jours chez les patients atteints de LF.

Les symptômes du syndrome de relargage des cytokines peuvent inclure une fièvre élevée, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une hyperhidrose, un rash, une anorexie, une fatigue, des céphalées, une hypotension artérielle, une dyspnée, une tachypnée, une hypoxie, et une tachycardie. Un dysfonctionnement des organes, incluant une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale et une lésion hépatique avec un taux élevé d'aspartate aminotransférase (ASAT), un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT) ou un taux élevé de bilirubine totale peut également être observé. Dans certains cas, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec de faibles taux de fibrinogène, un syndrome de fuite capillaire (SFC), un syndrome d'activation des macrophages (SAM) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) peuvent survenir dans le contexte d'un syndrome de relargage des cytokines. Il convient de surveiller étroitement l'apparition de signes ou symptômes de ces événements chez les patients, y compris la fièvre.

Les facteurs de risque du syndrome de relargage des cytokines sévère chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B sont : une masse tumorale élevée avant la perfusion, une masse tumorale non contrôlée ou en phase d'accélération après la chimiothérapie lymphodéplétive, une infection active et une apparition précoce de la fièvre ou du syndrome de relargage des cytokines après la perfusion de Kymriah. Une masse tumorale élevée avant la perfusion de Kymriah a été identifiée comme un facteur de risque de développement d'un syndrome de relargage des cytokines sévère chez les adultes atteints de LDGCB.

Avant l'administration de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, des efforts doivent être faits pour réduire et contrôler la masse tumorale du patient.

Pour toutes les indications, un traitement prophylactique et thérapeutique approprié doit être administré contre les infections, et il est nécessaire de s'assurer de la résolution complète de toutes les infections existantes. Des infections peuvent également survenir durant un syndrome de relargage des cytokines et augmenter le risque d'évolution fatale.

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

La prise en charge du syndrome de relargage des cytokines devrait uniquement reposer sur la symptomatologie clinique du patient et conformément à l'algorithme de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines décrit dans le Tableau 1. Un traitement anti-IL-6, tels que tocilizumab, a été administré pour le syndrome de relargage des cytokines modéré ou sévère associé à Kymriah. Une dose de tocilizumab par patient doit être sur le site et disponible pour administration, avant la perfusion du Kymriah. Le centre de traitement doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab.

Des corticoïdes peuvent être administrés en cas d'urgences vitales. Tisagenlecleucel poursuit son expansion et persiste après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes. Les patients avec un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif doivent être pris en charge conformément aux procédures de soins d'urgence et des mesures telles que l'échocardiographie doivent être considérées. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines associé à Kymriah.

Tableau 1 Algorithme de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Sévérité du syndrome de relargage des cytokines	Traitement symptomatique	Tocilizumab	Corticoïdes
Symptômes légers nécessitant uniquement un traitement symptomatique, par exemple : - fièvre peu élevée - fatigue - anorexie	Exclure les autres causes (par exemple infection) et traiter les symptômes spécifiques avec, par exemple, des antipyrétiques, des antiémétiques, des antalgiques, etc. En cas de neutropénie, administrer des antibiotiques selon les recommandations locales	Sans objet	Sans objet
Symptômes nécessitant une intervention modérée : - fièvre élevée - hypoxie - légère hypotension	Antipyrétiques, oxygène, solutés de remplissage intraveineux et/ou vasopresseurs à faible dose si nécessaire Traiter les autres toxicités d'organes selon les directives locales	En l'absence d'amélioration après le traitement symptomatique, administrer le tocilizumab par voie intraveineuse pendant 1 heure : - 8 mg/kg (max. 800 mg) pour un patient pesant ≥ 30 kg - 12 mg/kg pour un patient pesant < 30 kg En l'absence d'amélioration, répéter toutes les 8 heures (total max. de 4 doses) *	En cas d'absence d'amélioration après 12-18 heures de traitement par tocilizumab, administrer une dose quotidienne de 2 mg/kg de méthylprednisolone (ou équivalent) par voie intraveineuse jusqu'à ce que les vasopresseurs et l'oxygène ne soient plus nécessaires, puis diminuer*
Symptômes nécessitant une intervention agressive : - hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène à haut débit ou - hypotension nécessitant une forte dose ou plusieurs vasopresseurs	Oxygène à haut débit Solutés de remplissage intraveineux et vasopresseur(s) à forte dose Traiter les autres toxicités d'organes selon les directives locales		
Symptômes menaçant le pronostic vital : - instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et les vasopresseurs - aggravation de la détresse respiratoire - détérioration clinique rapide	Ventilation mécanique, solutés de remplissage intraveineux et vasopresseur(s) à forte dose Traiter les autres toxicités d'organes selon les directives locales		
* En cas d'absence d'amélioration après le traitement par tocilizumab et corticoïdes, envisager d'autres traitements anti-cytokines et anti-lymphocytes T selon les pratiques institutionnelles de l'établissement et les recommandations publiées.			

D'autres stratégies de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines peuvent être mises en œuvre en fonction des recommandations institutionnelles ou académiques.

Effets indésirables neurologiques

Les événements neurotoxiques, en particulier l'encéphalopathie, l'état confusionnel ou le délire, surviennent fréquemment avec Kymriah et peuvent être sévères ou engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Les autres manifestations incluaient une diminution du niveau de conscience, des crises convulsives, une aphasie et un trouble de la parole. La majorité des événements neurotoxiques sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah et étaient transitoires. Le délai médian d'apparition des premiers événements neurologiques survenus à tout moment après la perfusion de Kymriah était 9 jours pour la LAL à cellules B, 6 jours pour le LDGCB, et 9 jours pour le LF. Le délai médian de résolution était de 7 jours pour la LAL à cellules B, 13 jours pour le LDGCB, et 2 jours pour le LF. Les événements neurologiques peuvent être concomitants avec le syndrome de relargage des cytokines, apparaître après la résolution du syndrome de relargage des cytokines ou en l'absence de syndrome de relargage des cytokines.

L'apparition d'événements neurologiques chez les patients doit être surveillée. En cas d'événements neurologiques, les patients doivent effectuer un bilan diagnostique et être surveillés en fonction de leur physiopathologie sous-jacente et conformément aux pratiques de soins locales.

Infections et neutropénie fébrile

Les patients présentant une infection active non contrôlée ne doivent pas démarrer le traitement par Kymriah tant que l'infection n'est pas résolue. Avant la perfusion de Kymriah, une prophylaxie anti-infectieuse doit être administrée conformément aux recommandations locales, basée sur le degré d'immunosuppression antérieure.

Des infections graves, y compris des infections ayant engagé le pronostic vital ou ayant été fatales, dans certains cas d'apparition tardive, ont été observées fréquemment chez des patients après la perfusion de Kymriah (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection et de les traiter de manière appropriée. S'il y a lieu, une antibioprofylaxie doit être administrée et des tests de surveillance avant et pendant le traitement par Kymriah doivent être réalisés. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et le traitement du syndrome de relargage des cytokines concomitant. Le risque d'infections opportunistes au niveau du système nerveux central doit être pris en compte chez les patients présentant des événements indésirables neurologiques et les évaluations du diagnostic approprié doivent être réalisées.

Une neutropénie fébrile pouvant être concomitante avec le syndrome de relargage des cytokines a été observée fréquemment chez des patients après la perfusion de Kymriah (voir rubrique 4.8). En cas de neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et traitée de manière appropriée par des antibiotiques à large spectre, des solutés de remplissage, et d'autres traitements symptomatiques selon les indications médicales.

Chez les patients obtenant une rémission complète après Kymriah, les faibles taux d'immunoglobulines résultants peuvent accroître le risque d'infections. Une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes d'infection, en tenant compte de l'âge et des recommandations spécifiques locales.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent continuer de présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Kymriah et doivent être traités conformément aux recommandations locales. Chez la majorité des patients ayant présenté une cytopénie au jour 28 après traitement par Kymriah, la cytopénie a regressé à un Grade 2 ou moins dans les trois mois suivant le traitement pour les patients pédiatriques atteints de LAL et les patients atteints de LDGCB, et dans les six mois pour les patients atteints de LF. La neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Les facteurs de croissance myéloïdes, en particulier les facteurs de stimulation de colonies granulo-macrophagiques (GM-CSF), peuvent aggraver les symptômes du syndrome de relargage des cytokines et ne sont donc pas recommandés au cours des 3 premières semaines après la perfusion de Kymriah ou jusqu'à résolution du syndrome de relargage des cytokines.

Cancers secondaires

Les patients traités par Kymriah peuvent développer des cancers secondaires ou une rechute de leur cancer. Les patients doivent être surveillés toute leur vie pour ces cancers secondaires. Dans le cas où un cancer secondaire survient, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté pour qu'il puisse donner des instructions sur la collecte d'échantillons du patient en vue de leur analyse.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie et une agammaglobulinémie peuvent se produire chez les patients après la perfusion de Kymriah. Les taux d'immunoglobulines doivent faire l'objet d'une surveillance après le traitement avec Kymriah. Chez les patients avec un niveau faible d'immunoglobuline, des mesures préventives telles que des précautions vis-à-vis des infections, une antibioprophylaxie et la substitution des immunoglobulines doivent être prises en tenant compte de l'âge du patient et conformément aux recommandations locales.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT, pouvant être sévère, a été observé occasionnellement. Afin de réduire le risque de SLT, les patients ayant un taux élevé d'acide urique ou une masse tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou une autre prophylaxie, avant la perfusion de Kymriah. Les signes et symptômes de SLT doivent faire l'objet d'une surveillance et les événements doivent être pris en charge conformément aux recommandations locales.

Pathologies concomitantes

Les patients avec des antécédents de troubles actifs du SNC ou une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate étaient exclus des études. Ces patients sont probablement plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Antécédent de greffe de cellules souches

L'administration de Kymriah n'est pas recommandée dans les 4 mois suivant une greffe de cellules souches (GCS) allogéniques, car il existe un risque potentiel que Kymriah aggrave une maladie du greffon contre l'hôte (GVH). La leucaphérèse pour la fabrication de Kymriah devra être réalisée au moins 12 semaines après une GCS allogénique.

Tests sérologiques

Il n'existe aucune expérience de fabrication de Kymriah pour des patients testés positifs au VHB, au VHC et au VIH.

Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doivent être réalisés conformément aux recommandations cliniques avant le prélèvement des cellules en vue de la fabrication. Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B et pourrait entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Traitement antérieur par une thérapie anti-CD19

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de Kymriah chez les patients précédemment exposés à une thérapie ciblée contre les CD19. Bien qu'une activité de tisagenlecleucel ait été observée, les données sont actuellement trop limitées pour permettre une évaluation adéquate du profil bénéfice/risque chez ces patients. Kymriah n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.

Interférence avec les tests virologiques

En raison de segments courts et limités d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer Kymriah et le VIH, certains tests diagnostiques commerciaux contre les acides nucléiques du VIH (NAT) peuvent donner un résultat de faux positif.

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO) et au dextran 40 présents dans Kymriah. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pendant la période de perfusion.

Suivi à long terme

Il est attendu des patients qu'ils soient inscrits dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Kymriah.

Teneur en sodium et en potassium

Ce médicament contient 24,3 à 121,5 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 1 à 6% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

Aucune étude d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec le tisagenlecleucel n'a été réalisée dans la population pédiatrique ou adulte. L'administration concomitante d'agents connus pour inhiber les fonctions des lymphocytes T n'a pas été formellement étudiée. L'administration de faibles doses de corticostéroïdes dans le cadre de l'algorithme de traitement du syndrome de relargage des cytokines n'impacte pas l'expansion et la persistance des cellules CAR-T. L'administration concomitante d'agents connus pour stimuler les fonctions des lymphocytes T n'a pas été étudiée et les effets ne sont pas connus.

Vaccins vivants

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement par Kymriah.

Pour les patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive, voir le résumé des caractéristiques du produit de la chimiothérapie lymphodéplétive pour les informations concernant la nécessité de contraception efficace.

Les données d'expositions sont insuffisantes pour permettre une recommandation sur la durée de contraception après un traitement par Kymriah.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tisagenlecleucel chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été conduite chez l'animal permettant d'évaluer si le tisagenlecleucel a un effet nocif sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Le risque de transmission du tisagenlecleucel au fœtus par le placenta pouvant causer une potentielle toxicité fœtale, notamment une lymphopénie à lymphocytes B n'est pas connu. Kymriah n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les femmes enceintes doivent être prévenues des risques potentiels pour le fœtus. Une grossesse après un traitement par Kymriah doit être discutée avec le médecin traitant. Les femmes enceintes qui reçoivent Kymriah peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. Une évaluation des taux d'immunoglobulines est indiquée chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Kymriah.

Allaitement

On ne sait pas si les cellules de tisagenlecleucel sont excrétées dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Les femmes qui allaitent doivent être averties du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Après l'administration de Kymriah, l'allaitement doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de Kymriah sur la fertilité. Les effets de Kymriah sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été évalués lors des études animales.

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

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

En raison des événements neurologiques potentiels, incluant une altération de l'état mental ou des crises épileptiques, les patients recevant Kymriah présentent un risque d'altération ou de détérioration de la conscience ou de la coordination et doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité a été réalisée sur un total de 424 patients (atteints de LAL à cellules B pédiatrique et du jeune adulte, de LDGCB et de LF) qui ont reçu Kymriah dans trois études cliniques pivots multicentriques.

LAL à cellules B

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique sont ceux mis en évidence dans l'étude clinique pivot CCTL019B2202 et dans les études complémentaires CCTL019B2205J et CCTL019B2001X parmi les 212 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient le syndrome de relargage des cytokines (75%), les infections (70%), l'hypogammaglobulinémie (49%), la pyrexie (43%) et la diminution de l'appétit (28%).

Les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient la diminution des globules blancs (100%), la diminution de l'hémoglobine (99%), la diminution des neutrophiles (98%), la diminution des lymphocytes (98%) et la diminution des plaquettes (95%).

Des effets indésirables de Grade 3 et 4 ont été décrits chez 86% des patients. L'effet indésirable non hématologique de Grade 3 ou 4 le plus fréquent était le syndrome de relargage des cytokines (37%).

Les anomalies biologiques hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquentes étaient la diminution des globules blancs (97%), la diminution des lymphocytes (94%), la diminution des neutrophiles (96%), la diminution des plaquettes (70%) et la diminution de l'hémoglobine (46%).

Les effets indésirables de Grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (78% des patients) en comparaison avec la période commençant 8 semaines après la perfusion (49% des patients).

LDGCB

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été mis en évidence parmi les 115 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah dans une étude multicentrique internationale, à savoir l'étude clinique pivot en cours CCTL019C2201.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient le syndrome de relargage des cytokines (57%), les infections (58%), la pyrexie (35%), les diarrhées (31%), les nausées (29%), la fatigue (27%) et l'hypotension (25%).

Les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient la diminution des lymphocytes (100%), la diminution des globules blancs (99%), la diminution de l'hémoglobine (99%), la diminution des neutrophiles (97%) et la diminution des plaquettes (95%).

Des effets indésirables de Grade 3 et 4 ont été décrits chez 88% des patients. Les effets indésirables non hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquents étaient les infections (34%) et le syndrome de relargage des cytokines (23%).

Les anomalies biologiques hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquentes (>25%) étaient la diminution du taux de lymphocytes (95%), la diminution du taux de neutrophiles (82%), la diminution du taux de globules blancs (78%), la diminution de l'hémoglobine (59%) et la diminution du taux de plaquettes (56%).

Les effets indésirables de Grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (82%) en comparaison avec la période commençant 8 semaines après la perfusion (48%).

LF

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été mis en évidence parmi les 97 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah dans une étude multicentrique internationale, à savoir l'étude clinique pivot en cours CCTL019E2202.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (>25%) étaient le syndrome de relargage des cytokines (50%), les infections (50%) et les céphalées (26%).

Les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient la diminution de l'hémoglobine (94%), la diminution des lymphocytes (92%), la diminution des globules blancs (91%), la diminution des neutrophiles (89%) et la diminution des plaquettes (89%).

Des effets indésirables de Grade 3 et 4 ont été décrits chez 75% des patients. Les effets indésirables non hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquents étaient les infections (16%).

Les anomalies biologiques hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquentes (>25%) étaient la diminution du taux de lymphocytes (87%), la diminution du taux de globules blancs (74%), la diminution du taux de neutrophiles (71%), la diminution du taux de plaquettes (26%) et la diminution de l'hémoglobine (25%).

Les effets indésirables de Grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (70%) en comparaison avec la période commençant 8 semaines après la perfusion (40%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés chez 79, 115 et 97 patients dans les études cliniques pivot multicentriques en cours (CCTL019B2202, CCTL019C2201 et CCTL019E2202), ainsi que 64 et 69 patients des études complémentaires (CCTL019B2205J et CCTL019B2001X) Les effets indésirables de ces études cliniques (Tableau 2) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Infections et infestations¹⁾	
Très fréquent :	Infections –pathogène non précisé, infections virales, infections bactériennes
Fréquent :	Infections fongiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie, neutropénie fébrile, neutropénie, thrombopénie
Fréquent :	Leucopénie, pancytopénie, coagulopathie, lymphopénie
Peu fréquent :	Aplasie des cellules B
Affections du système immunitaire	
Très fréquent :	Syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie ²⁾
Fréquent :	Réaction liée à la perfusion, maladie du greffon contre l'hôte ³⁾ , lymphohistiocytose hémophagocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypophosphatémie
Fréquent :	Hypomagnésémie, hypoalbuminémie ⁴⁾ , hyperglycémie, hyponatrémie, hyperuricémie ⁵⁾ , hypercalcémie, syndrome de lyse tumorale, hyperkaliémie, hyperphosphatémie ⁶⁾ , hypernatrémie, hyperferritinémie ⁷⁾ , hypocalcémie
Peu fréquent :	Hypermagnésémie

Affections psychiatriques	
Fréquent :	Anxiété, délire ⁸⁾ , trouble du sommeil ⁹⁾
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalée ¹⁰⁾ , encéphalopathie ¹¹⁾
Fréquent :	Sensation vertigineuse ¹²⁾ , neuropathie périphérique ¹³⁾ , tremblement ¹⁴⁾ , dysfonction motrice ¹⁵⁾ , convulsion ¹⁶⁾ , trouble de la parole ¹⁷⁾ , névralgie ¹⁸⁾
Peu fréquent :	Infarctus cérébral ischémique, ataxie ¹⁹⁾ , syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité**
Affections oculaires	
Fréquent :	Défauts visuels ²⁰⁾
Affections cardiaques	
Très fréquent :	Tachycardie ²¹⁾
Fréquent :	Insuffisance cardiaque ²²⁾ , arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire
Peu fréquent :	Extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	
Très fréquent :	Hémorragie ²³⁾ , hypotension artérielle ²⁴⁾ , hypertension artérielle
Fréquent :	Thrombose ²⁵⁾ , syndrome de fuite capillaire
Peu fréquent :	Bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux ²⁶⁾ , dyspnée ²⁷⁾ , hypoxie
Fréquent :	Douleur oropharyngée ²⁸⁾ , œdème pulmonaire ²⁹⁾ , congestion nasale, épanchement pleural, tachypnée
Peu fréquent :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales ³⁰⁾
Fréquent :	Stomatite, distension abdominale, sécheresse buccale, ascite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Eruption cutanée ³¹⁾
Fréquent :	Prurit, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, douleur musculosquelettique ³²⁾
Fréquent :	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Atteinte rénale aiguë ³³⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Pyrexie, fatigue ³⁴⁾ , œdème ³⁵⁾ , douleurs ³⁶⁾
Fréquent :	Syndrome grippal, asthénie, syndrome de défaillance multiviscérale, frissons
Investigations	
Très fréquent :	Diminution du taux de lymphocytes*, diminution du taux de globules blancs*, diminution de l'hémoglobine*, diminution du taux de neutrophiles*, diminution du taux de plaquettes*, enzymes hépatiques augmentées ³⁷⁾
Fréquent :	Augmentation de la bilirubinémie, perte de poids, diminution du fibrinogène sanguin, augmentation du rapport international normalisé (INR), augmentation des D-dimères de la fibrine, allongement du temps de céphaline activée
1)	Les infections et infestations présentées représentent des termes de groupe de haut niveau.
2)	L'hypogammaglobulinémie inclut la diminution des immunoglobulines sériques A, la diminution des immunoglobulines G dans le sang, la diminution des immunoglobulines sériques M, l'hypogammaglobulinémie, l'immunodéficiência, la variable commune du déficit immunitaire et la diminution des immunoglobulines.
3)	La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) inclut la GVH, la GVH digestive, la GVH cutanée.
4)	L'hypoalbuminémie inclut la diminution de l'albuminémie et l'hypoalbuminémie.
5)	L'hyperuricémie inclut l'augmentation d'acide urique dans le sang, l'hyperuricémie.

- 6) L'hyperphosphatémie inclut l'augmentation du phosphore dans le sang, l'hyperphosphatémie.
- 7) L'hyperferritinémie inclut l'hyperferritinémie et la ferritine sérique augmentée.
- 8) Le délire inclut l'agitation, le délire, l'hallucination, l'hallucination visuelle, l'irritabilité et l'impatience.
- 9) Les troubles du sommeil incluent l'insomnie, les cauchemars et les troubles du sommeil.
- 10) Les céphalées incluent la céphalée et la migraine.
- 11) L'encéphalopathie inclut l'automatisme, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, la diminution du niveau de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, les modifications de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, la somnolence et les pensées anormales. Accompagnée d'autres symptômes, l'encéphalopathie est une caractéristique principale du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS).
- 12) Les vertiges incluent les sensations de vertige, la pré-syncope et la syncope.
- 13) Les neuropathies périphériques incluent la dysesthésie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, les neuropathies périphériques, la paresthésie et les neuropathies sensorielles périphériques.
- 14) Les tremblements incluent la dyskinésie et les tremblements.
- 15) Le déficit moteur inclut les spasmes musculaires, les contractions musculaires, la myoclonie et la myopathie.
- 16) Les convulsions incluent les crises tonico-cloniques généralisées, les crises convulsives et le statut épileptique.
- 17) Les troubles de la parole incluent l'aphasie, la dysarthrie et les troubles de la parole.
- 18) La névralgie inclut la névralgie et la sciatique.
- 19) L'ataxie inclut l'ataxie et la dysmétrie.
- 20) Les défauts visuels incluent la vision trouble et la déficience visuelle.
- 21) La tachycardie inclut la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie.
- 22) L'insuffisance cardiaque inclut l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et le dysfonctionnement ventriculaire droit.
- 23) L'hémorragie inclut l'hémorragie anale, la cloque hémorragique, la présence de sang dans les urines, l'hémorragie au site d'insertion du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, la contusion, la cystite hémorragique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'ulcère duodénal hémorragique, l'ecchymose, l'épistaxis, la contusion oculaire, l'hémorragie gastro-intestinale, le saignement gingival, l'hémarthrose, l'hématémèse, l'hématochézie, l'hématome, l'hématurie, l'hémoptysie, le saignement menstruel abondant, l'hématome au site d'injection, le saignement entre les cycles menstruels, l'hémorragie du gros intestin, l'hémorragie de la lèvre, le méléna, l'hémorragie buccale, l'hémorragie des muqueuses, la cloque hémorragique buccale, l'hématome péri-orbital, l'hématome péritonéal, les pétéchies, l'hémorragie pharyngée, l'hémorragie post-opératoire, l'hémorragie pulmonaire, le purpura, l'hémorragie rectale, l'hémorragie rétinienne, hémorragie au site de la stomie, l'hématome sous-cutané, l'hématome sous-dural, l'hémorragie sous-durale, l'hémorragie de l'alvéole dentaire, hémorragie trachéale, l'hématome traumatique, l'hémorragie tumorale, l'hémorragie gastro-intestinale haute et l'hémorragie vaginale.
- 24) L'hypotension inclut l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
- 25) La thrombose inclut la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave et la thrombose veineuse.
- 26) La toux inclut la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies aériennes supérieures.
- 27) La dyspnée inclut l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée d'effort, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.
- 28) La douleur oropharyngée inclut la douleur buccale et la douleur oropharyngée.
- 29) L'œdème pulmonaire inclut l'œdème aigu du poumon et l'œdème pulmonaire.
- 30) La douleur abdominale inclut la gêne abdominale, la douleur abdominale, la douleur abdominale basse, la douleur abdominale haute et la douleur gastro-intestinale.
- 31) L'éruption cutanée inclut la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite de contact, l'éruption cutanée, l'éruption cutanée maculo-papulaire, l'éruption cutanée papulaire et l'éruption cutanée prurigineuse.

32)	La douleur musculosquelettique inclut la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur du flanc, la douleur musculosquelettique thoracique, la douleur musculosquelettique, la cervicalgie et la douleur thoracique non cardiaque.
33)	L'atteinte rénale aiguë inclut l'insuffisance rénale aiguë, l'anurie, l'azotémie, une créatinine sérique anormale, l'élévation de la créatinine sérique, l'élévation de l'urée dans le sang, l'insuffisance rénale, la dysfonction tubulaire rénale et la nécrose tubulaire rénale.
34)	La fatigue inclut la fatigue et le malaise.
35)	L'œdème inclut l'œdème facial, la rétention liquidienne, l'œdème généralisé, l'hypervolémie, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, et un œdème des extrémités.
36)	La douleur inclut la douleur et la douleur des extrémités.
37)	L'augmentation des enzymes hépatiques inclut l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, l'augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, l'augmentation des enzymes hépatiques, l'augmentation des transaminases.
*	La fréquence est basée sur les valeurs de laboratoires. Les patients sont pris en compte seulement pour le grade le plus grave observé à partir de la valeur initiale.
**	Abrégé en ICANS. Les symptômes ou les signes peuvent être progressifs et peuvent inclure une aphasie, une altération du niveau de conscience, une altération des facultés cognitives, une faiblesse motrice, des convulsions et un œdème cérébral.

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines

Dans les études cliniques portant sur les enfants et les jeunes adultes présentant une LAL à cellules B (N=212), des syndromes de relargage des cytokines ont été rapportés chez 75% des patients (37% de Grade 3 ou 4 ; 0,5% [1 patient] avec une issue fatale).

Dans l'étude clinique en cours portant sur le LDGCB (N=115), des syndromes de relargage des cytokines ont été décrits chez 57% des patients (23% de Grade 3 ou 4).

Dans l'étude clinique en cours portant sur le LF (N=97), des syndromes de relargage des cytokines ont été décrits chez 50% des patients. Aucun événement de Grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

Le syndrome de relargage des cytokines a été classé selon les critères de Penn dans les études réalisées dans la LAL à cellules B chez l'enfant et jeune adulte et dans le LDGCB, comme suit : Grade 1 : réactions légères, réactions nécessitant des traitements symptomatiques ; Grade 2 : réactions modérées, réactions nécessitant des thérapies par voie intraveineuse ; Grade 3 : réactions sévères, réactions nécessitant des doses faibles de vasopresseurs ou une supplémentation en oxygène ; Grade 4 : réactions potentiellement mortelles, celles nécessitant des vasopresseurs à fortes doses ou une intubation ; Grade 5 : le décès.

Le syndrome de relargage des cytokines a été classé selon les critères de Lee dans l'étude réalisée dans le LF, comme suit : Grade 1 : symptômes généraux légers nécessitant un traitement symptomatique ; Grade 2 : symptômes nécessitant une intervention modérée telle qu'une supplémentation en oxygène à faible débit ou des doses faibles de vasopresseurs ; Grade 3 : symptômes nécessitant une intervention agressive telle qu'une supplémentation en oxygène à haut débit et des vasopresseurs à fortes doses ; Grade 4 : symptômes potentiellement mortels nécessitant une intubation ; Grade 5 : le décès.

Pour la prise en charge clinique du syndrome de relargage des cytokines, se reporter à la rubrique 4.4 et au Tableau 1.

Infections et neutropénie fébrile

Chez les patients présentant une LAL à cellules B, des infections sévères (Grade 3 et supérieur), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, sont survenues chez 36% des patients après une perfusion de Kymriah. L'incidence globale (tous grades) était de 70% (non précisées 55%, virales 31%, bactériennes 24% et fongiques 12%) (voir rubrique 4.4). 41% des patients ont présenté une infection quel que soit le type dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Chez les patients présentant un LDGCB, des infections sévères (Grade 3 et supérieur), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, sont survenues chez 34% des patients. L'incidence globale (tous grades) était de 58% (non précisées 48%, bactériennes 15%, fongiques 11% et virales 11%) (voir rubrique 4.4). 37% des patients ont présenté une infection, quel que soit le type, dans les 8 semaines.

Chez les patients présentant un LF, des infections sévères (Grade 3 ou 4) sont survenues chez 16% des patients. L'incidence globale (tous grades) était de 50% (non précisées 36%, virales 17%, bactériennes 6% et fongiques 2%) (voir rubrique 4.4). 19% des patients ont présenté une infection, quel que soit le type, dans les 8 semaines.

Une neutropénie fébrile sévère (Grade 3 ou 4) a été observée chez 26% des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, chez 17% des patients atteints de LDGCB et chez 12% des patients atteints de LF. Se reporter à la rubrique 4.4 pour la prise en charge de la neutropénie fébrile avant et après la perfusion de Kymriah.

Cytopénies prolongées

Les cytopénies sont très fréquentes en fonction des chimiothérapies antérieures et du traitement par Kymriah.

Tous les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B ont présenté une cytopénie de Grade 3 ou 4 à un moment donné après la perfusion par Kymriah. Des cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 après la perfusion par Kymriah d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de globules blancs (50%), de neutrophiles (56%), de lymphocytes (43%) et de thrombocytes (32%) et une diminution de l'hémoglobine (11%).

Tous les adultes atteints de LDGCB ont présenté des cytopénies de Grade 3 et 4 à un moment donné après la perfusion de Kymriah. Des cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de thrombocytes (39%), de lymphocytes (29%), de neutrophiles (25%) et de globules blancs (21%) et une diminution de l'hémoglobine (14%).

Chez les adultes atteints de LF, 99% ont présenté des cytopénies de Grade 3 et 4 à tout moment après la perfusion de Kymriah. Les cytopénies de Grade 3 et 4 non résolues au jour 28 après la perfusion de Kymriah d'après les analyses biologiques incluaient une diminution du taux de lymphocytes (23%), de thrombocytes (17%), de neutrophiles (16%) et de globules blancs (13%) et une diminution de l'hémoglobine (3%).

Effets indésirables neurologiques

La majorité des événements neurotoxiques sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion et étaient transitoires.

Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, des effets indésirables neurologiques graves dont des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire sont survenues chez 32% des patients (10% étaient de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Chez les patients atteints de LDGCB, des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire sont survenues chez 20% des patients (11% étaient de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Chez les patients atteints de LF, ces manifestations sont survenues chez 9% des patients (1% de Grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Parmi les événements neurotoxiques chez les patients atteints de LF, des cas de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) sont survenus chez 4% des patients (1% de Grade 3 ou 4), tous dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 49% des patients traités par Kymriah pour une LAL r/r, 17% des patients avec un LDGCB r/r et 17% des patients avec un LF r/r.

Les femmes enceintes qui reçoivent Kymriah peuvent présenter une hypogammaglobulinémie. Le taux d'immunoglobulines doit être évalué chez les nouveau-nés des mères traitées par Kymriah.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, l'immunogénicité humorale de tisagenlecleucel a été déterminée en mesurant le taux d'anticorps anti-CAR19 murin (anti-CAR19m) sérique avant et après administration. La majorité des patients étaient positifs pour les anticorps anti-CAR19m avant administration chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL (B2202, B2205J, B2001X, 84,0%), chez les patients adultes atteints de LDGCB (C2201, 93,9%) et chez les patients adultes atteints de LF (E2202, 66,0%).

Les anticorps anti-CAR19m induits par le traitement ont été retrouvés chez 40,5% des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL (B2202), chez 8,7% des patients adultes atteints de LDGCB et chez 28,7% des patients adultes atteints de LF. Les anticorps préexistants et induits par le traitement n'ont pas eu d'impact sur la réponse clinique, ni d'impact sur l'expansion et la persistance de tisagenlecleucel. Il n'y a aucune preuve que la présence d'anticorps anti-CAR19m induits par le traitement préexistant impacte la sécurité ou l'efficacité de Kymriah.

Des réponses d'immunogénicité des lymphocytes T n'ont été observées ni chez les enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, ni chez les patients adultes atteints de LDGCB r/r ou de LF.

Population pédiatrique

La sécurité du tisagenlecleucel chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'une LAL à cellules B r/r a été évaluée chez 212 patients dans l'étude pivot B2202 et les études supportives B2205J et B2001X dans lesquelles la majorité des patients (81%) étaient âgés de moins de 18 ans (65/79 pour B2202, 54/64 pour B2205J et 52/69 pour B2001X). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les patients pédiatriques sont présentés dans la rubrique « Résumé du profil de sécurité » et dans le tableau 2 ci-dessus.

La sécurité du tisagenlecleucel chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans atteints d'une LAL à cellules B r/r a été évaluée dans l'étude observationnelle B2401 (n=43) dans laquelle les données globales de sécurité étaient généralement cohérentes avec le profil de sécurité connu du tisagenlecleucel.

Données depuis la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Kymriah, à travers des déclarations spontanées, des cas de la littérature, des programmes d'accès étendu et des études cliniques autres que les études d'enregistrement globales. Dans la mesure où il s'agit de cas rapportés volontairement chez une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au tisagenlecleucel.

Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique/réaction liée à la perfusion, neurotoxicité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été signalé.

En cas de surdosage, le risque potentiel est une probabilité accrue de développer un SRC, y compris un SRC sévère. Pour une surveillance étroite, voir rubrique 4.2 ; pour les symptômes et la prise en charge du SRC, voir rubrique 4.4.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XL04.

Mécanisme d'action

Le tisagenlecleucel est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin d'identifier et d'éliminer les cellules exprimant le CD19. Le CAR est constitué d'un fragment d'anticorps murin à chaîne unique qui reconnaît le CD19 et est fusionné aux domaines de signalisation intracellulaire de 4-1BB (CD137) et CD3 zêta. Le composant CD3 zêta est essentiel pour initier l'activation des lymphocytes T et l'activité anti-tumorale, tandis que le 4-1BB favorise l'expansion et la persistance de tisagenlecleucel. Lors de la liaison aux cellules exprimant le CD19, le CAR transmet un signal favorisant l'expansion des lymphocytes T et la persistance de tisagenlecleucel.

Efficacité et sécurité cliniques

Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)

La sécurité et l'efficacité du traitement par Kymriah chez les patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus, atteints d'une LAL à cellules B en rechute et réfractaire (r/r) ont été évaluées sur un total de 203 patients dans une étude pivot (B2202, N=79) et deux études supports (B2205J, N=64, et B2101J, N=60) de phase I/II à un seul bras menées en ouvert. Chez tous les patients, des produits de leucaphérèse ont été recueillis et cryoconservés avant ou après l'entrée dans l'étude.

L'étude pivot B2202 (ELIANA) est une étude de phase II multicentrique à un seul bras conduite chez des enfants et de jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B r/r. Sur les 97 patients inclus, 79 ont reçu une perfusion de Kymriah ; Kymriah n'a pas pu être fabriqué pour 8 patients (8%) ; les raisons de suspension du traitement avant la perfusion de Kymriah incluaient le décès (n=7 ; 7%) ou les événements indésirables (n=3 ; 3%) survenus en attendant la fabrication de Kymriah dans les études cliniques. La durée médiane de suivi de l'étude définie comme le délai entre la perfusion de Kymriah et la date d'arrêt ou d'interruption du suivi avant la date de clôture de recueil des données était de 16,0 mois (intervalle : 0,4-34,4). Le délai médian entre la perfusion de Kymriah et la date de clôture de recueil des données était de 24,2 mois (intervalle : 4,5-35,1). L'étude est toujours en cours.

Les principales caractéristiques des patients inclus et perfusés sont présentées dans le tableau 3. La majorité des patients (69/79, 87%) ont reçu un traitement d'attente en attendant Kymriah. Un total de 76 sur 79 patients (96%) ayant reçu une perfusion de Kymriah ont également reçu une chimiothérapie lymphodéplétive après l'inclusion et avant la perfusion d'une dose unique de Kymriah (voir rubrique 4.2 pour les conditions de la chimiothérapie lymphodéplétive).

Tableau 3 Étude B2202 : principales caractéristiques de la population de patients inclus et perfusés

	Inclus N=97 n (%)	Perfusés N=79 n (%)
Âge (années)		
Moyenne (écart type)	12 (5,48)	12 (5,38)
Médiane (minimum – maximum)	11 (3 – 27)	11 (3 – 24)
Âge par catégorie (années) - n (%)		
<10 ans	40 (41,2)	32 (40,5)
≥10 ans et <18 ans	40 (41,2)	33 (41,8)
≥18 ans	17 (17,5)	14 (17,7)
Sexe - n (%)		
Masculin	54 (55,7)	45 (57,0)
Féminin	43 (44,3)	34 (43)
Statut de la maladie - n (%)		
Réfractaire primaire ¹	8 (8,2)	6 (7,6)
Maladie en rechute ²	89 (91,8)	73 (92,4)
Antécédents de greffe de cellules souches - n (%)		
0	39 (40,2)	31 (39,2)
1	50 (51,5)	42 (53,2)
2	8 (8,2)	6 (7,6)
¹ Réfractaire primaire : n'ayant jamais eu de rémission complète (RC) morphologique avant l'étude ; ² Maladie en rechute : ayant eu au moins une rechute avant l'étude.		

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère primaire d'évaluation du taux de rémission global (TRG), qui comprend la rémission complète (RC) ou la rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) comme meilleures réponses globales, dans les 3 mois suivant la perfusion, selon l'évaluation du Comité de revue indépendant (IRC), ainsi que les critères de jugement secondaires qui incluent la durée de rémission (DDR) et la proportion de patients ayant obtenu une RC ou une RCi avec une maladie résiduelle minimale (MRM) <0,01% par cytométrie de flux (MRM négatif). Les résultats d'efficacité de cette étude sont fournis dans le Tableau 4. Le TRG était similaire dans les différents sous-groupes. Huit patients (10,1%) ayant obtenu une RC/RCi après la perfusion de Kymriah ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission dont 6 des patients (7,6%) ont reçu la greffe au cours des 6 premiers mois suivant la perfusion pendant la rémission. Kymriah a été administré dans un centre qualifié pour le traitement par Kymriah en secteur ambulatoire et hospitalier.

Tableau 4 Étude B2202 : Résultats d'efficacité chez des enfants et des jeunes adultes atteints d'une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B en rechute/réfractaire

Critère principal d'évaluation	Patients inclus N=97	Patients perfusés N=79
Taux de rémission global (TRG)^{1,2}, n (%) IC 95%	65 (67,0) (56,7 ; 76,2) p<0,0001	65 (82,3) (72,1 ; 90,0) p<0,0001
RC ³ , n (%)	49 (50,5)	49 (62,0)
RCi ⁴ , n (%)	16 (16,5)	16 (20,3)
Critère secondaire d'évaluation principal	N=97	N=79
RC ou RCi avec moelle osseuse négative pour la MRM ^{5,6} , n (%) IC 95%	64 (66,0) (55,7 ; 75,3) p<0,0001	64 (81,0) (70,6 ; 89,0) p<0,0001
Durée de rémission (DDR)⁷	N=65	N=65
% probabilité sans événement à 12 mois	66,3	66,3
% probabilité sans événement à 18 mois	66,3	66,3
Médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteinte (20,0 ; NE ⁹)	Non atteinte (20,0 ; NE)
Autre critère secondaire d'évaluation	N=97	N=79
Survie globale (SG) ⁸		
% probabilité de survie à 12 mois	69,8	76,4
% probabilité de survie à 24 mois	56,9	66,3
Médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteinte (19,4 ; NE)	Non atteinte (28,2 ; NE)
¹	Implique le maintien du statut de rémission pendant au moins 28 jours sans signe clinique de récurrence.	
²	Valeur p unilatérale nominale exacte basée sur H0 : TRG ≤20% vs. Hypothèse alternative-Ha : TRG >20%	
³	La RC (rémission complète) était définie comme <5% de blastes dans la moelle osseuse, les blastes sanguins circulants devant être <1%, aucun signe de maladie extramédullaire, et la récupération complète des numérations du sang périphérique (plaquettes >100 000/μL et taux absolu de neutrophiles [TAN] >1 000/μL) sans transfusion sanguine.	
⁴	La RCi (rémission complète avec récupération hématologique incomplète) était définie comme <5% de blastes dans la moelle osseuse, les blastes circulant dans le sang doivent être <1%, aucun signe de maladie extramédullaire, et sans récupération complète des numérations du sang périphérique avec ou sans transfusion sanguine.	
⁵	Une maladie résiduelle minimale (MRM) négative était définie comme une MRM par cytométrie de flux <0,01%.	
⁶	Valeur p unilatérale nominale exacte basée sur H0 : taux de rémission avec négativité pour la MRM ≤15% vs. Ha : >15%.	
⁷	La DDR était définie comme le temps entre l'apparition d'une RC ou RCi et la récurrence ou le décès en raison d'une indication sous-jacente, selon l'événement le plus précoce (N=65)	
⁸	La SG était définie comme le temps entre la date de perfusion de Kymriah et la date de décès quel qu'en soit la cause pour les patients perfusés et entre la date d'inclusion et la date de décès quel qu'en soit la cause pour les patients inclus.	
⁹	Non estimé	

La qualité de vie liée à la santé (HRQoL) a été évaluée en utilisant les questionnaires PedsQL et EQ-5D complétés par les patients âgés de 8 ans et plus (n = 61). Parmi les patients ayant répondu (n = 51), la variation moyenne (DS) du score PedsQL total par rapport à l'inclusion était de 13,1 (13,45) au mois 3, de 15,4 (16,81) au mois 6 et de 25,0 (19,09) au mois 12, et la variation moyenne (DS) du score VAS EQ-5D par rapport à l'inclusion était de 16,0 (16,45) au mois 3, de 15,3 (18,33) au mois 6 et de 21,7 (17,14) au mois 12, indiquant une amélioration globale cliniquement significative de l'HRQoL après une perfusion de Kymriah.

L'étude support B2205J (ENSIGN) était une étude de phase II multicentrique à un seul bras conduite chez des enfants et de jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B r/r. L'étude avait une méthodologie similaire et incluait des populations de patients comparables à l'étude pivot B2202. La principale différence entre les deux études était la définition du critère principal d'évaluation de l'efficacité TRG, qui a été mesuré dans les 6 mois suivant la perfusion de Kymriah dans l'étude B2205J comparé à 3 mois dans l'étude pivot. Sur 75 patients inclus, 64 ont reçu une perfusion de Kymriah; pour 5 patients (6,7%), Kymriah n'a pas pu être fabriqué et 6 patients (8,0%) sont décédés en attendant la fabrication de Kymriah dans l'étude clinique. La durée médiane de suivi de l'étude définie comme le délai entre la perfusion de Kymriah et la date d'arrêt ou d'interruption du suivi avant la date de clôture de recueil des données dans les analyses finales était de 12,2 mois (intervalle : 0,4-49,3). Le délai médian entre la perfusion de Kymriah et la date de clôture de recueil des données était de 31,7 mois (intervalle : 17,6-56,0).

Parmi les patients perfusés, l'âge médian était de 12,5 ans (intervalle : 3 à 25), 34 (53,1%) étaient de sexe féminin et 30 (46,9%) étaient de sexe masculin, 10,9% avaient une maladie réfractaire primaire, 89,1% avaient une maladie récidivante et 43,8% des patients avaient reçu antérieurement au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires chez les patients inclus en ce qui concerne l'âge (âge médian 13,0 ans, intervalle : 3 à 25), le sexe (46,7% féminin et 53,3% masculin), la maladie réfractaire primaire (10,7%) et les antécédents de greffe (42,7%). La majorité des patients perfusés (57/64, 89,1%) ont reçu une chimiothérapie d'attente en attendant Kymriah. Un total de 60 sur 64 patients (93,8%) ayant reçu une perfusion de Kymriah ont également reçu une chimiothérapie lymphodéplétive après l'inclusion et avant la perfusion d'une dose unique de Kymriah.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère primaire d'évaluation du TRG, qui comprenait la RC ou la RCi comme meilleures réponses globales maintenues pendant au moins 28 jours dans les 6 mois suivant la perfusion, selon l'évaluation du IRC, ainsi que les critères de jugement secondaires qui incluent la DDR, la proportion de patients ayant obtenu une RC ou une RCi avec un statut de MRM négatif, et la SG. Parmi les patients perfusés, le TRG a été confirmée chez 45 patients (70,3% ; 59,4% RC et 10,9% RCi). La RC/RCi avec MRM négative dans la moelle osseuse a été rapporté chez 43 patients (67,2%). La DDR médiane n'a pas été atteinte et la probabilité sans événement à 12 mois était de 70,5%. La probabilité de survie à 24 mois était de 54,7% et la SG médiane a été estimée à 29,9 mois (IC 95% : 15,1, 42,4). Les résultats de la SG ont été confirmés dans une analyse actualisée de la SG (c.-à-d. SG médiane 29,9 mois [IC 95% : 15,2, NE] avec une probabilité de survie de 57,6% à 24 mois ; avec un suivi médian pour la SG de 25,9 mois), qui prenait en compte des patients inclus dans une étude de suivi à long terme distincte. Sept patients (10,9%) ayant obtenu une RC/RCi après la perfusion de Kymriah ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission au cours de l'étude, dont 5 des patients (7,8%) ont reçu la greffe au cours des 6 premiers mois suivant la perfusion. Les résultats d'efficacité rapportés pour les patients inclus (n=75) démontrent un TRG de 60,0% (50,7% RC et 9,3% RCi ; 57,3% avec MRM négative dans la moelle osseuse). La survie globale rapportée dans la population incluse est conforme à la population perfusée.

Populations particulières

Aucune différence d'efficacité ou de sécurité n'a été observée entre les différents sous-groupes d'âge.

Patient ayant une leucémie avec atteinte active du SNC

Parmi les quatre patients ayant une leucémie avec atteinte active du SNC (c.-à-d SNC-3) inclus dans l'étude B2101J, trois ont présenté un syndrome de relargage des cytokines (Grade 2-4) et des anomalies neurologiques transitoires (Grade 1-3) qui se sont résolus dans les 1-3 mois après la perfusion. Un patient est décédé de la progression de sa maladie et les trois autres patients ont obtenu une RC ou RCi et sont encore en vie 1,5 à 2 ans après la perfusion.

Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

La sécurité et l'efficacité du traitement par Kymriah chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (r/r) ayant reçu ≥ 2 lignes de chimiothérapie, dont du rituximab et des anthracyclines, ou en rechute après à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) autologues, ont été évaluées dans une étude pivot à un seul bras menée en ouvert. Les patients atteints de lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T et en histiocytes (LBRCTH), de lymphome cutané primitif à grandes cellules B, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LBPM), de LDGCB EBV positif chez les sujets âgés, de transformation de Richter, ou de lymphome de Burkitt n'ont pas été inclus dans l'étude C2201.

L'étude pivot C2201 (JULIET) est une étude de phase II multicentrique à un seul bras conduite chez des patients adultes atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire. Parmi les 167 patients inclus, 115 patients ont reçu une perfusion de Kymriah. Environ 31% des patients sont sortis de l'étude avant l'administration de Kymriah. Kymriah n'a pas pu être fabriqué pour 13 patients (8%). Les autres raisons de non administration de la perfusion de Kymriah incluaient le décès (n=16 ; 10%), la décision du médecin/l'évolution primaire de la maladie (n=16 ; 10%), la décision du patient (n=2 ; 1%), la déviation au protocole (n=1 ; 1%) ou les événements indésirables (n=4 ; 2%) survenus en attendant la fabrication de Kymriah dans les études cliniques. La durée médiane de suivi de l'étude définie comme le délai entre la perfusion de Kymriah et la date d'arrêt ou d'interruption du suivi avant la date de clôture de recueil des données était de 7,7 mois (intervalle : 0,4-50,0). Le délai médian entre la perfusion de Kymriah et la date de clôture de recueil des données était de 40,3 mois (intervalle : 24,0-52,6). L'étude est toujours en cours.

Les principales caractéristiques des patients inclus et perfusés sont présentées dans le tableau 5. Tous les patients ont eu leur produit de leucaphérèse recueilli et cryoconservé avant ou après l'entrée dans l'étude. La majorité des patients (103/115, 90%) ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie. Le type et la durée du traitement d'attente ont été laissés à la discrétion du médecin. 107/115 patients (93%) ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion de Kymriah. Kymriah a été administré en dose unique ($0,6-6,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR) par perfusion intraveineuse dans un centre qualifié pour le traitement par Kymriah en secteur ambulatoire et hospitalier.

Tableau 5 Étude C2201 : principales caractéristiques de la population de patients inclus et perfusés

	Inclus N=167 n (%)	Perfusés N=115 n (%)
Âge (années)		
Moyenne (écart type)	56 (12,9)	54 (13,1)
Médiane (minimum – maximum)	58 (22 – 76)	56 (22 – 76)
Âge par catégorie (années) - n (%)		
<65 ans	120 (71,9)	89 (77,4)
≥65 ans	47 (28,1)	26 (22,6)
Sexe - n (%)		
Masculin	105 (62,9)	71 (61,7)
Féminin	62 (37,1)	44 (38,3)
Antécédents de greffe de cellules souches (GCS) - n (%)		
Non	93 (55,7)	59 (51,3)
Oui	74 (44,3)	56 (48,7)
Stade III/IV de la maladie à l'entrée dans l'étude – n (%)		
Non	36 (21,6)	27 (23,5)
Oui	131 (78,4)	88 (76,5)
Nombre de lignes de traitements antinéoplasiques antérieurs – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
≥4	36 (21,6)	23 (20,0)
Statut de la maladie – n (%)		
Réfractaire primaire	98 (58,7)	63 (54,8)
Maladie en rechute	69 (41,3)	52 (45,2)

L'efficacité de Kymriah a été évaluée selon le critère d'évaluation principal du meilleur taux de réponse globale (TRG), qui inclut la réponse complète (RC) et la réponse partielle (RP) selon l'évaluation du comité de revue indépendant (IRC), ainsi que les critères secondaires d'évaluation incluant la durée de réponse (Tableau 6).

Tableau 6 Étude C2201 : Résultats d'efficacité chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique

	Patients inclus N=167	Patients perfusés N=115
Critère principal d'évaluation¹	N=147	N=99
Taux de réponse globale (TRG) (RC+RP)², n (%) IC 95%	54 (36,7) (28,9 ; 45,1)	54 (54,5) (44,2 ; 64,6)
RC, n (%)	41 (27,9)	41 (41,4)
RP, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Réponse au mois 3	N=147	N=99
TRG (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
RC (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
Réponse au mois 6	N=147	N=99
TRG (%)	34 (23,1)	34 (34,3)
RC (%)	31 (21,1)	31 (31,3)
Durée de réponse (DDR)³	N=54	N=54
Médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteinte (10,0 ; NE ⁵)	Non atteinte (10,0 ; NE ⁵)
% probabilité sans rechute à 12 mois	63,4	63,4
% probabilité sans rechute à 18 mois	63,4	63,4
% probabilité sans rechute à 24 mois	60,8	60,8
% probabilité sans rechute à 30 mois	60,8	60,8
Autres critères secondaires d'évaluation	N=167	N=115
Survie globale (SG)⁴		
% probabilité de survie à 12 mois	41,0	48,2
% probabilité de survie à 24 mois	33,3	40,4
% probabilité de survie à 36 mois	29,0	36,2
Médiane (mois) (IC à 95%)	8,2 (5,8 ; 11,7)	11,1 (6,6 ; 23,9)
¹	Le critère principal d'évaluation a été analysé chez tous les patients pour lesquels Kymriah avait été fabriqué au sein du complexe Novartis aux États-Unis.	
²	Le TRG correspond à la proportion de patients avec la meilleure réponse globale (MRG) de RC ou RP sur la base des critères de réponses de la classification de Lugano (Cheson 2014) ; une MRG=inconnue (c.-à-d. non répondeurs) a été assignée pour les patients non perfusés.	
³	La DDR était définie comme le temps entre l'apparition d'une RC ou d'une RP et la récurrence ou le décès en raison d'un LDGCB, selon celui qui apparaît en premier.	
⁴	La SG était définie comme le temps entre la date de perfusion de Kymriah et la date du décès quel qu'en soit la cause (N=115) et le temps entre la date d'inclusion et la date de décès quel qu'en soit la cause (N=167).	
⁵	Non estimé.	

Parmi les 41 patients qui ont atteint la RC, 16 patients avaient initialement une réponse globale de la maladie en RP qui s'est améliorée en RC avec le temps ; la plupart des patients (13/16) ont obtenu la conversion RP vers RC dans les 6 mois suivant la perfusion de tisagenlecleucel. Le TRG était homogène dans les sous-groupes.

Lymphome folliculaire (LF)

La sécurité et l'efficacité du traitement par Kymriah chez les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire (r/r) ont été évaluées dans une étude de phase II (E2202, N=97) en ouvert, multicentrique, à un seul bras.

L'étude pivot E2202 (ELARA) a inclus des patients réfractaires ou en rechute dans les 6 mois suivant la fin d'une deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (incluant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant), en rechute dans les 6 mois suivant la fin d'un traitement d'entretien par anticorps anti-CD20 après au moins deux lignes de traitement, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Cette étude a exclu les patients qui présentaient des infections actives ou graves, un lymphome transformé ou d'autres lymphomes agressifs, y compris les patients atteints d'un LF de Grade 3b, ceux ayant précédemment reçu une allo-GCSH ou qui souffraient d'une maladie avec atteinte active du SNC.

Parmi les 98 patients inclus et ayant fait l'objet d'une leucaphérèse, 97 patients ont reçu une perfusion de Kymriah. Un patient a obtenu une réponse complète avant la perfusion, laquelle a été attribuée à la précédente ligne de traitement, et a été sorti de l'étude avant la perfusion sur décision du médecin. Chez tous les patients, des produits de leucaphérèse ont été recueillis et cryoconservés avant ou après l'entrée dans l'étude. Kymriah a été fourni à tous les patients inclus. La durée médiane de suivi de l'étude définie comme le délai entre la perfusion de Kymriah et la date d'arrêt ou d'interruption du suivi avant la date de clôture de recueil des données était de 18,6 mois (intervalle : 1,8-29,9). Le délai médian entre la perfusion de Kymriah et la date de clôture de recueil des données était de 20,8 mois (intervalle : 14,4-29,9). L'étude est toujours en cours.

Parmi les 97 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah, 94 patients avaient une maladie mesurable à l'inclusion d'après le comité de revue indépendant (IRC) et sont inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (EAS).

Les principales caractéristiques de la population incluse et de la population EAS à l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le Tableau 7. Environ la moitié des patients (44/94 ; 47%) ont reçu un traitement d'attente pour la stabilisation de la maladie entre la leucaphérèse et l'administration de Kymriah et tous les patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive. Pour tous les patients perfusés, Kymriah a été administré en dose unique par perfusion intraveineuse dans un centre qualifié pour le traitement en secteur hospitalier ou en ambulatoire (18%).

Tableau 7 Étude E2202 : Principales caractéristiques de la population de patients inclus et EAS

	Inclus N=98 n (%)	EAS* N=94 n (%)
Âge (années)		
Moyenne (écart type)	56,5 (10,34)	56,4 (10,54)
Médiane (minimum – maximum)	57,5 (29-73)	57,0 (29-73)
Âge par catégorie (années) – n (%)		
<65 ans	74 (75,5)	70 (74,5)
≥65 ans	24 (24,5)	24 (25,5)
Sexe – n (%)		
Masculin	65 (66,3)	64 (68,1)
Féminin	33 (33,7)	30 (31,9)
Stade III/IV de la maladie à l'entrée dans l'étude – n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Score FLIPI élevé¹ – n (%)	59 (60,2)	57 (60,6)
Masse tumorale importante à l'inclusion² – n (%)	62 (63,3)	61 (64,9)
Nombre de lignes de traitements antinéoplasiques antérieurs – n (%)		
2	24 (24,5)	24 (25,5)
3	21 (21,4)	19 (20,2)
4	25 (25,5)	24 (25,5)
≥5	28 (28,6)	27 (28,7)
Médiane (minimum – maximum)	4,0 (2,0 -13,0)	4,0 (2,0 - 13,0)
Statut de la maladie – n (%)		
Réfractaire à la dernière ligne de traitement	76 (77,6)	74 (78,7)
En rechute après la dernière ligne de traitement	17 (17,3)	17 (18,1)
Maladie double réfractaire³ – n (%)	67 (68,4)	65 (69,1)
Progression de la maladie dans les 24 mois (POD24)⁴ – n (%)	61 (62,2)	61 (64,9)
Antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) – n (%)	36 (36,7)	35 (37,2)
Traitement antérieur par inhibiteur de PI3K – n (%)	21 (21,4)	19 (20,2)
<p>* Patients perfusés qui avaient une maladie mesurable à l'inclusion d'après le comité de revue indépendant (IRC) et sont inclus dans la population d'analyse de l'efficacité.</p> <p>¹ L'index FLIPI inclut 5 facteurs pronostiques identifiés ; FLIPI = somme (quand le facteur pronostique = 'Oui') ; Faible : 0-1 critère rempli ; intermédiaire : 2 critères remplis ; élevé : 3 ou plus remplis</p> <p>² « Masse tumorale importante » définie d'après l'IRC comme une imagerie montrant une masse tumorale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire mesurant >7 cm de diamètre ou un envahissement d'au moins 3 sites ganglionnaires, avec chacun >3 cm de diamètre.</p> <p>³ « Maladie double réfractaire » sont les patients en échec ou en rechute dans les 6 mois suivant le traitement par anticorps anti-CD20 et agent alkylant, quel que soit le protocole</p> <p>⁴ POD24 : maladie réfractaire primaire ou en une progression dans les 24 mois suivant le début d'un traitement de première ligne à base d'un anticorps monoclonal anti-CD20.</p>		

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère d'évaluation principal du taux de réponse complète (TRC), enregistré à partir de la perfusion jusqu'à la progression de la maladie ou au démarrage d'un nouveau traitement. Le TRC a été déterminé par l'IRC d'après les critères de la classification de Lugano (Cheson 2014). Les critères d'évaluation secondaires incluaient le taux de réponse globale (TRG), la durée de réponse (DDR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Le délai médian entre l'inclusion et la perfusion était de 46 jours (intervalle : 23 à 127). La première évaluation de la maladie devait être réalisée 3 mois après la perfusion.

Tableau 8 Étude E2202 : Résultats d'efficacité chez les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement

	Patients inclus N=98	Patients EAS* N=94
Taux de réponse complète (TRC)¹, d'après l'IRC n (%) IC 95%	67 (68,4) (58,2 ; 77,4)	65 (69,1) (58,8 ; 78,3)
Taux de réponse globale (TRG)², d'après l'IRC n (%)	84 (85,7)	81 (86,2)
Durée de réponse (DDR)³, d'après l'IRC	N=84	N=81
Médiane (mois) (IC 95%)	NE (20,9 ; NE)	NE (15,6 ; NE)
% probabilité sans événement à 9 mois (IC 95%)	75,9 (64,8 ; 83,9)	76,2 (64,9 ; 84,3)
IC=intervalle de confiance, NE=non estimable * Patients perfusés qui avaient une maladie mesurable à l'inclusion d'après le comité de revue indépendant (IRC) et sont inclus dans l'analyse d'efficacité. ¹ Le critère d'évaluation principal était le TRC déterminé par l'IRC d'après les critères de réponse de Lugano (Cheson 2014) et défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse globale (MRG) était une réponse complète (RC). Le patient non perfusé a été traité comme un non-répondeur. ² Le TRG était défini comme la proportion de patients dont la MRG était une RC ou une réponse partielle (RP). Le patient non perfusé a été traité comme un non-répondeur. ³ La DDR était définie comme le temps entre l'apparition d'une RC ou d'une RP et la récurrence ou le décès en raison d'un LF, selon celui qui apparaît en premier.		

Tous les répondeurs avaient obtenu leur première réponse (RC ou RP) lors de la première évaluation de la maladie réalisée après la perfusion, à 3 mois. Parmi les 65 patients qui ont finalement obtenu une RC, 15 patients (16%) avaient initialement eu une RP. La majorité de ces patients sont passés de la RP à la RC dans les 6 mois suivant la perfusion. Aucun patient ayant reçu une perfusion de Kymriah n'a eu de greffe pendant qu'il était en réponse (RC ou RP).

La probabilité pour qu'un patient reste en réponse (DDR) \geq 9 mois était de 76% (IC 95% : 64,9 ; 84,3), alors que la probabilité pour qu'un patient ayant obtenu une RC reste en réponse \geq 9 mois était de 87% (IC 95% : 75,6 ; 93,3).

Les analyses de sous-groupes ont démontré un TRC globalement homogène dans l'ensemble des sous-groupes, y compris les sous-groupes de pronostic à haut risque suivant : score FLIPI élevé (TRC de 63%), antécédents de GCSH (TRC de 66%), POD24 (TRC de 59%) et maladie double réfractaire (TRC de 66%).

Populations particulières

Bien que le bénéfice clinique et la sécurité observés chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de LDGCB et de LF (23% et 24,7% de la population de l'étude respectivement pour le LDGCB et le LF) aient été comparables aux résultats de la population globale, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour déterminer s'il y a une différence d'efficacité et de sécurité entre les différents sous-groupes d'âge.

Population pédiatrique

Étude B2401

Une étude observationnelle (B2401) a été menée pour recueillir des données de sécurité et d'efficacité à long terme chez des patients traités par tisagenlecleucel issues des registres du Centre de Recherche Internationale sur la Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (CIBMTR) et de la Société Européenne de Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (EBMT). L'étude a inclus 617 (CIBMTR : 570 ; EBMT : 47) patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B r/r au moment de l'arrêt du recueil des données. La production de Kymriah pour les patients de moins de 3 ans et de faible poids était possible ; 43 patients (CIBMTR : 40, EBMT : 3) avaient moins de 3 ans au moment de l'injection. Le suivi médian entre la perfusion de Kymriah et la fin du recueil des données chez ces patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B r/r était de 11,8 mois dans le registre CIBMTR et de 9,0 mois dans celui de l'EBMT.

Parmi les patients âgés de moins de 3 ans inclus dans la population de l'analyse de l'efficacité (n=33), une RC (y compris RCi) en tant que MRG a été rapportée pour 26 patients (78,8%) (IC à 95% : 61,1 ; 91,0) et les 15 patients en RC (y compris RCi) ayant des données de MRM disponibles ont atteint une MRM- négative pendant le suivi. Le taux de DDR estimé à 12 mois était de 62,7% (IC à 95% : 35,0 ; 81,3).

Le profil global de sécurité chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B r/r était généralement cohérent avec le profil de sécurité connu du tisagenlecleucel.

Étude C2202

Une étude de phase II du tisagenlecleucel (C2202, BIANCA) a été menée chez 33 patients traités atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B matures, en rechute ou réfractaire, chez des enfants et des jeunes adultes. Sur les 33 patients ayant reçu le tisagenlecleucel, 28 patients (24 patients âgés de 3 à 17 ans et 4 patients âgés de 20 à 22 ans) présentaient une maladie mesurable avant la perfusion et étaient inclus dans la population d'analyse de l'efficacité.

La population d'analyse de l'efficacité incluait des patients atteints de lymphome de Burkitt (n=15), de lymphome diffus à grandes cellules B (n=8), de lymphome B médiastinal primitif (n=3), de lymphome de la zone grise (n=1) et de lymphome de haut grade avec réarrangements MYC et BCL2 (n=1). Parmi ces patients, l'âge médian était de 14,0 ans (intervalle : 3 à 22), 9 (32,1%) étaient de sexe féminin et 19 (67,9%) étaient de sexe masculin. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 1 (intervalle : 1-3), 17,9 % des patients avaient préalablement reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Tous les patients sauf un (96,4%) ont reçu une chimiothérapie d'attente en attendant le tisagenlecleucel. Les patients ont reçu la dose de tisagenlecleucel approuvée pour l'indication pédiatrique LAL.

Les résultats de la population d'analyse de l'efficacité ont montré un TRG de 32,1% (IC 95% : 15,9, 52,4), avec un RC de 7,1%. L'analyse en sous-groupe a indiqué un TRG plus faible chez les patients atteints de lymphome de Burkitt (20 %, IC 95 % : 4,3, 48,1) par rapport aux patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (37,5 %, IC 95 % : 8,5, 75,5) ou d'autres types de lymphome inclus dans l'étude (60,0 %, IC 95 % : 14,7, 94,7).

Le profil global de sécurité chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LNH à cellules B matures CD19+ r/r ayant reçu le tisagenlecleucel dans l'étude C2202 était cohérent avec le profil de sécurité connu du tisagenlecleucel. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kymriah dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des lymphomes lymphoblastiques à cellules B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion de Kymriah à des enfants et de jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B r/r, d'un LDGCB r/r et d'un LF r/r, tisagenlecleucel présentait généralement une expansion initiale rapide, suivie d'une décroissance bi-exponentielle plus lente. Une importante variabilité inter-sujets a été associée aux paramètres d'exposition *in vivo* (ASC_{0-28j} et C_{max}) dans l'ensemble des indications.

Cinétique cellulaire chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B

Un résumé des paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B est présenté dans le Tableau 9 ci-dessous. L'expansion maximale (C_{max}), mesurée par PCRq, était environ 1,6 fois supérieure chez les patients RC/RCi (n=103) comparativement aux patients non répondeurs (NR) (n=10). Une expansion inférieure et retardée a été observée chez les patients NR comparée aux patients CRC/CRCi.

Tableau 9 Paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B r/r (Études B2202 et B2205J)

Paramètre	Données statistiques	Patients répondeurs (RC/RCi) N=105	Patients non répondeurs (NR) N=12
C_{max} (copies/ μ g)	Moyenne géométrique (CV%), n	35 300 (154,0) ; 103	21 900 (80,7) ; 10
T_{max} (jour)	Médiane [min;max], n	9,83 [5,70 ; 27,8] ; 103	20,1 [12,6 ; 62,7] ; 10
ASC_{0-28j} (copies/ μ g*jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	309 000 (178,1) ; 103	232 000 (104,5) ; 8
$T_{1/2}$ (jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	25,2 (307,8) ; 71	3,80 (182,4) ; 4
T_{last}	Médiane [min;max], n	166 [20,9 ; 916], 103	28,8 [26,7 ; 742], 9

Cinétique cellulaire chez les patients adultes présentant un LDGCB

Un résumé des paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les patients atteints de LDGCB est présenté dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 Paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les patients atteints de LDGCB r/r

Paramètre	Données statistiques	Patients répondeurs (RC et RP) N=43	Patients non répondeurs (MS/MP/Inconnue) N=72
C _{max} (copies/μg)	Moyenne géométrique (CV%), n	5 840 (254,3), 43	5 460 (326,89), 65
T _{max} (jour)	Médiane [min;max], n	9,00 [5,78 ; 19,8], 35	8,84 [3,04 ; 27,7], 65
ASC _{0-28j} (copies/μg*jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	61 200 (177,7), 40	67 000 (275,2), 56
T _{1/2} (jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	129 (199,2), 33	14,7 (147,1), 44
T _{last}	Médiane [min;max], n	551 [17,1 ; 1 030], 43	61,4 [19,8 ; 685], 56

Cinétique cellulaire chez les patients atteints d'un LF

Un résumé des paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les patients atteints d'un LF selon la MRG est présenté dans le Tableau 11 ci-dessous.

La moyenne géométrique de l'ASC_{0-28j} des répondeurs était 2,9 fois supérieure à celle des non-répondeurs, alors que la moyenne géométrique de la C_{max} était 2,1 fois plus élevée chez les répondeurs que chez les non-répondeurs.

Tableau 11 Paramètres cinétiques cellulaires de tisagenlecleucel chez les patients atteints de LF r/r

Paramètre	Données statistiques	Patients répondeurs (RC et RP) N=81	Patients non-répondeurs (MS/MP) N=12
C _{max} (copies/microgrammes)	Moyenne géométrique (CV%), n	6 280 (331), 67	3 000 (1 190), 8
T _{max} (jour)	Médiane [min;max], n	9,92 [2,62 ; 28,0], 67	13,0 [7,73 ; 16,0], 8
ASC _{0-28j} (copies/microgrammes*jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	57 500 (261), 66	20 100 (18 100), 7
T _{1/2} (jour)	Moyenne géométrique (CV%), n	43,8 (287), 43	24,4 (180), 6
T _{last} (jour)	Médiane [min;max], n	191 [19,9 ; 558], 73	107 [18,7 ; 366], 10

Biodistribution

Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, il a été montré que tisagenlecleucel est présent dans le sang et la moelle osseuse au-delà de 2 ans. Au jour 28, la répartition sanguine et médullaire de tisagenlecleucel montre que la répartition de tisagenlecleucel dans la moelle osseuse était de 47,2% par rapport à celle présente dans le sang, alors qu'elle était respectivement de 68,3% et 69% aux mois 3 et 6 (Études B2202 et B2205J). Tisagenlecleucel atteint également le liquide céphalorachidien et y persiste chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (Étude B2101J) jusqu'à 1 an.

Chez les patients adultes atteints de LDGCB (Étude C2201), tisagenlecleucel a été détecté jusqu'à 3 ans dans le sang périphérique et jusqu'au mois 9 dans la moelle osseuse pour les patients ayant obtenu une réponse complète. Le taux de répartition dans la moelle osseuse par rapport au sang était proche de 70% au jour 28 et de 50% au mois 3 aussi bien chez les patients répondeurs que non répondeurs.

Chez les patients adultes atteints de LF (Étude E2202), tisagenlecleucel a été détecté jusqu'à 18 mois dans le sang périphérique et jusqu'à 3 mois dans la moelle osseuse chez les patients ayant obtenu une réponse complète. Le taux de répartition dans la moelle osseuse par rapport à celui du sang était proche de 54% à 3 mois aussi bien chez les patients répondeurs que non répondeurs.

Élimination

Le profil d'élimination de Kymriah inclut une décroissance bi-exponentielle dans le sang périphérique et la moelle osseuse.

Linéarité/non-linéarité

Il n'y a pas de relation apparente entre la dose et l' ASC_{0-28j} ou la C_{max} .

Populations particulières

Personnes âgées

Les diagrammes de dispersion des paramètres cinétiques cellulaires en fonction de l'âge (22 à 76 ans chez les patients atteints de LDGCB et 29 à 73 ans chez les patients atteints de LF) n'ont révélé aucune relation significative entre les paramètres cinétiques cellulaires (ASC_{0-28j} et C_{max}) et l'âge.

Sexe

Le sexe n'a pas été identifié comme une caractéristique influant significativement l'expansion du tisagenlecleucel chez les patients présentant une LAL à cellules B, et un LDGCB et un LF. Dans l'Étude B2202, il y avait 43% de patientes de sexe féminin et 57% de patients de sexe masculin, dans l'Étude C2201, 38% de patientes de sexe féminin et 62% de patients de sexe masculin, et dans l'Étude E2202, 34% de patientes de sexe féminin et 66% de patients de sexe masculin qui ont reçu Kymriah. En outre, dans l'Étude E2202, les moyennes géométriques des paramètres d'exposition (C_{max} et ASC_{0-28j}) étaient respectivement 111% et 106% plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Il est cependant difficile d'interpréter l'expansion par rapport au sexe en raison du chevauchement de certaines valeurs et de l'importante variabilité inter-sujets.

Particularité ethnique

Les données sont limitées pour déterminer l'impact des particularités ethniques sur l'expansion de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL, chez les patients atteints de LDGCB et de LF. Dans l'Étude B2202 il y avait 73,4% de patients caucasiens, 12,7% de patients asiatiques et 13,9% de patients d'autres origines ethniques. Dans l'Étude C2201 il y avait 85% de patients caucasiens, 9% de patients asiatiques, 4% de patients noirs ou afro-américains, et 3 patients (3%) d'origine ethnique inconnue. Dans l'Étude E2202, il y avait 75% de patients caucasiens, 13% de patients asiatiques, 1% de patients noirs ou afro-américains, et 10% d'origine ethnique inconnue.

Poids corporel

Chez les patients atteints de LAL, de LDGCB et de LF, sur l'ensemble des catégories de poids (LAL : de 14,4 à 137 kg ; LDGCB : de 38,4 à 186,7 kg ; LF : de 44,3 à 127,7 kg), les diagrammes de dispersion des paramètres cinétiques cellulaires PCRq en fonction du poids n'ont révélé aucune relation apparente entre les paramètres cinétiques cellulaires et le poids.

Greffe antérieure

Une greffe antérieure n'a eu aucun impact sur l'expansion/la persistance de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, les patients adultes atteints de LDGCB ou de LF.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'évaluation de sécurité non clinique de Kymriah a essentiellement consisté en l'analyse du risque de croissance cellulaire non contrôlée des lymphocytes T transduits *in vitro* et *in vivo*, ainsi que du risque de toxicité liée à la dose, la biodistribution et la persistance. Aucun risque de ce type n'a été identifié sur la base de ces études.

Potentiel carcinogène et mutagène

Les études de génotoxicité et les études de cancérogénicité chez les rongeurs ne sont pas adaptées pour évaluer le risque de mutagenèse par insertion des produits de thérapie cellulaire génétiquement modifiée. Aucun autre modèle animal pertinent n'est disponible.

Les études d'expansion *in vitro* avec des lymphocytes T porteurs d'un CAR positif (Kymriah) provenant de donneurs sains et de patients n'ont pas montré de signes de transformation et/ou d'immortalisation des lymphocytes T. Les études *in vivo* chez les souris immunodéprimées n'ont pas montré de signes d'anomalie de la croissance cellulaire ni de signes d'expansion des cellules clonales jusqu'à 7 mois, ce qui représente la période d'observation significative la plus longue pour des modèles de souris immunodéprimées. Une analyse du site d'insertion du vecteur lentiviral au sein du génome cellulaire a été réalisée sur les produits Kymriah de 14 donneurs individuels (12 patients et 2 volontaires sains). Aucun élément n'a indiqué une insertion préférentielle proche des gènes susceptibles d'induire des mutations avec un risque cancérogène ou un développement préférentiel des cellules comportant des sites d'insertion susceptibles d'induire des mutations avec un risque cancérogène.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude non clinique de sécurité de la reproduction n'a été réalisée, car aucun modèle animal pertinent n'est disponible.

Études sur de jeunes animaux

Aucune étude de toxicité juvénile n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose
Chlorure de sodium
Solution d'albumine humaine
Dextran 40 pour injection
Diméthylsulfoxyde
Gluconate de sodium
Acétate de sodium
Chlorure de potassium
Chlorure de magnésium
N-acétyltryptophanate de sodium
Caprylate de sodium
Aluminium
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

9 mois.

Après décongélation, le médicament doit être administré immédiatement. Après décongélation, le produit doit être gardé à température ambiante (20°C-25°C) et perfusé dans les 30 minutes, afin de maintenir au maximum la viabilité du produit, en tenant compte de toute interruption au cours de la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

Kymriah doit être conservé et transporté $\leq -120^{\circ}\text{C}$, par exemple dans un conteneur pour conservation cryogénique dans la phase vapeur de l'azote liquide, et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement, afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour l'administration au patient. Ne pas recongeler après décongélation.

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

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

Poche pour perfusion en éthylène acétate de vinyle (EVA) avec tubulure en chlorure de polyvinyle (PVC) et un interconnecteur à luer/perforateur fermé par un capuchon de type luer-lock contenant soit 10-30 mL (poches de 50 mL), soit 30-50 mL (poches de 250 mL) de dispersion cellulaire.

Chaque poche pour perfusion est placée dans une couche de protection

Une dose individuelle de traitement comprend 1 ou plusieurs poches pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Kymriah doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Kymriah doivent prendre des précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur les poches pour perfusion de Kymriah et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la documentation spécifique à chaque lot accompagnant le médicament.

La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et ajustée pour la décongélation afin que Kymriah soit disponible pour la perfusion lorsque le receveur est prêt. Une fois que Kymriah a été décongelé et est à température ambiante (20°C – 25°C), il doit être perfusé dans les 30 minutes afin de maintenir une viabilité maximale du produit, y compris toute interruption durant la perfusion.

Contrôle et décongélation de la ou des poche(s) à perfusion

Ne pas décongeler le produit avant qu'il ne soit prêt à être utilisé.

La poche à perfusion doit être placée à l'intérieur d'une seconde poche stérile durant la décongélation afin de protéger les embouts/ports de connexion de toute contamination et d'éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où le sac se percerait. Kymriah doit être décongelé à 37°C au bain-marie ou à sec jusqu'à ce que la poche pour perfusion ne contienne plus de glace visible. La poche doit être sortie immédiatement du dispositif de décongélation, et doit être conservée à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à la perfusion. Si plus d'une poche pour perfusion a été reçue pour la dose de traitement (se référer au certificat de lot pour le nombre de poches constituant une dose), la poche suivante ne doit pas être décongelée avant que le contenu de la poche précédente ait été perfusé.

Kymriah ne doit pas être manipulé. Par exemple, Kymriah ne doit pas être lavé (centrifugé et remis en suspension dans un nouveau milieu) avant la perfusion.

La ou les poche(s) pour perfusion doivent être examinées pour vérifier l'absence de déchirures ou d'entailles avant décongélation. Si la poche pour perfusion semble avoir été endommagée ou fuir, elle ne doit pas être administrée et doit être éliminée conformément aux procédures locales de traitement des déchets biologiques.

Administration

La perfusion intraveineuse de Kymriah doit être administrée par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des patients immunodéprimés et préparé à faire face à une réaction anaphylactique. En cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC), veillez à ce qu'au moins une dose de tocilizumab par patient et un équipement d'urgence soient disponibles avant la perfusion. Les hôpitaux doivent avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un syndrome de relargage des cytokines soient disponibles sur site.

Il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur la poche de perfusion. Kymriah est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit, en aucun cas, être administré à d'autres patients.

Kymriah doit être administré en perfusion intraveineuse avec une tubulure intraveineuse sans latex et sans filtre à déleucocytation, à un débit d'environ 10 à 20 mL par minute avec écoulement par gravité. Tout le contenu de la ou des poche(s) de perfusion doit être perfusé. Une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion et pour la rincer après la perfusion. Lorsque le volume total de Kymriah a été perfusé, la poche de perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) par réamorçage pour s'assurer que le plus grand nombre de cellules possibles sont perfusées au patient.

Une injection intraveineuse en bolus peut être utilisée comme méthode alternative d'administration si le volume de Kymriah à administrer est ≤ 20 mL.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptible d'avoir été en contact avec Kymriah doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Kymriah (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/18/1297/001

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

Date de première autorisation : 23 août 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Novartis Pharmaceutical Corporation
220 East Hanover Avenue
Morris Plains
New Jersey
NJ07950
États-Unis

Novartis Pharma Stein AG
Novartis Technical Operations Schweiz
Stein Cell and Gene Therapy,
Schaffhauserstrasse
4332 Stein
Suisse

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
France

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

CELLFORCURE
ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Elements-clés

Disponibilité du tocilizumab et qualification du site

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que les hôpitaux et leurs services associés qui dispensent KYMRIAHA soient qualifiés conformément au programme de distribution contrôlé en :

- S'assurant de l'accès immédiat sur site à une dose de tocilizumab par patient préalablement à la perfusion de KYMRIAHA. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera 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 suivi intégralement le programme d'éducation.

Programme éducationnel

Avant le lancement de KYMRIAHA dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider le contenu et le format du matériel éducationnel avec l'Autorité Nationale Compétente.

Programme éducationnel relatif aux professionnels de santé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque Etat-Membre où KYMRIAHA est commercialisé, tous les professionnels de santé amenés à prescrire, dispenser et administrer KYMRIAHA aient reçu le document explicatif pour :

- faciliter l'identification d'un SRC et d'un effet indésirable neurologique grave,
- faciliter la prise en charge d'un SRC et des effets indésirables neurologiques graves,
- s'assurer de la surveillance appropriée d'un SRC et des effets indésirables neurologiques graves,
- faciliter la mise à disposition de toute information adéquate pour le patient,
- s'assurer que les effets indésirables sont reportés correctement et de façon appropriée,
- s'assurer que des instructions détaillées portant sur la procédure de décongélation sont fournies,
- avant de traiter un patient, s'assurer de la disponibilité sur le site de tocilizumab pour chaque patient; dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site.

Programme éducationnel pour le patient

Pour informer et expliquer aux patients :

- les risques d'un SRC et des effets indésirables neurologiques sérieux associés à KYMRIAH,
- le besoin de reporter les symptômes immédiatement à leur médecin traitant,
- le besoin de rester à proximité du lieu où ils ont reçu KYMRIAH pendant au moins 4 semaines après la perfusion de KYMRIAH,
- le besoin d'avoir toujours sur soi la Carte d'Alerte Patient.

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

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

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin de caractériser de manière plus approfondie la sécurité – incluant la sécurité à long terme – de Kymriah, le demandeur devra conduire et soumettre une étude de recueil de données issues d'un registre de maladie pour les patients atteints de LAL et LDGCB.	Rapports mis à jour : Rapports de sécurité annuels et rapports intermédiaires tous les 5 ans Rapport final des résultats de l'étude : Décembre 2038
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme de Kymriah dans le LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra soumettre le rapport d'étude clinique (CSR) final qui inclut les 5 ans de suivi de l'étude C2201.	CSR final : Août 2023
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de caractériser de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long terme de Kymriah dans le LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra soumettre les résultats finaux de survie globale de l'étude CCTL019H2301 – étude de phase III, en ouvert, évaluant Kymriah <i>versus</i> soins standards chez les patients adultes atteints de lymphome non-Hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire.	Mars 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DE LA POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion
tisagenlecleucel (lymphocytes T viables CAR+)

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

Lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés *ex vivo* via un vecteur lentiviral codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.
Contient $1,2 \times 10^6$ à 6×10^8 lymphocytes T viables CAR+.

Contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glucose, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine, dextran 40 pour injection, diméthylsulfoxyde, gluconate de sodium, acétate de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium, aluminium, eau pour préparation injectable. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion
10 mL – 50 mL par poche.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Ne pas utiliser de filtre de déleucocytation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter $\leq -120^{\circ}\text{C}$; ne pas décongeler le produit jusqu'à son utilisation.

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Nom :
Date de naissance :
N°Aph/DIN :
Lot :
Poche \bar{x}

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

B. NOTICE

Notice: Information du patient ou du soignant

Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion tisagenlecleucel (lymphocytes T viables CAR+)

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

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous (ou votre enfant) ne receviez ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Votre médecin vous remettra une carte d'alerte patient. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Montrez toujours la carte d'alerte patient au médecin ou à l'infirmière lorsque vous les consultez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations de cette notice sont pour vous ou votre enfant – mais dans la notice il sera juste écrit "vous".

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Kymriah et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Kymriah
3. Comment est administré Kymriah
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Kymriah
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Qu'est-ce que Kymriah

Kymriah, également connu sous le nom de tisagenlecleucel, est fabriqué à partir de certains de vos propres globules blancs appelés lymphocytes T. Les lymphocytes T sont importants au bon fonctionnement de votre système immunitaire (les défenses immunitaires).

Comment Kymriah agit-il ?

Les lymphocytes T sont prélevés de votre sang et un gène est introduit dans les lymphocytes T de manière à ce qu'ils puissent cibler les cellules cancéreuses dans votre corps. Lorsque Kymriah est perfusé dans votre sang, les lymphocytes T modifiés vont atteindre et tuer les cellules cancéreuses.

Dans quels cas Kymriah est-il utilisé

Kymriah est utilisé pour traiter :

- **La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B** - une forme de cancer qui affecte certains types de globules blancs. Le médicament peut être utilisé chez les enfants et les jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de ce cancer lorsqu'il n'a pas répondu à un traitement précédent, qu'il est réapparu deux fois ou plus, ou qu'il est réapparu après une greffe de cellules souches.
- **Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)** - une forme de cancer qui affecte certains types de globules blancs, principalement dans les ganglions lymphatiques. Le médicament peut être utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de ce cancer lorsqu'il est réapparu ou n'a pas répondu après deux traitements précédents ou plus.
- **Le lymphome folliculaire (LF)** - une forme de cancer qui affecte certains types de globules blancs appelés lymphocytes, principalement dans les ganglions lymphatiques. Le médicament peut être utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de ce cancer lorsqu'il est réapparu ou n'a pas répondu après deux traitements précédents ou plus.

Si vous avez d'autres questions sur la façon dont Kymriah agit ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

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

Ne recevez jamais Kymriah :

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- Si vous ne pouvez pas recevoir un traitement, appelé chimiothérapie lymphodéplétive, qui réduit le nombre de globules blancs dans votre sang.

Avertissements et précautions

Kymriah est fabriqué à partir de vos propres globules blancs et vous est uniquement destiné.

Il vous sera demandé de vous inscrire à un registre pendant au moins 15 ans afin de mieux comprendre les effets à long terme de Kymriah.

Avant de recevoir Kymriah vous devez prévenir votre médecin si :

- Vous avez reçu une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois. Votre médecin surveillera si vous présentez des signes ou des symptômes de maladie du greffon contre l'hôte. Cela se produit lorsque les cellules transplantées attaquent votre organisme, en provoquant des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, des diarrhées et du sang dans les selles.
- Vous avez des problèmes pulmonaires, cardiaques ou de pression artérielle (faible ou élevée).
- Vous remarquez des symptômes d'aggravation de votre cancer. Si vous avez une leucémie, cela peut inclure de la fièvre, une sensation de faiblesse, des saignements des gencives, des ecchymoses. Si vous avez un lymphome, cela peut inclure une fièvre inexpliquée, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes, une perte de poids soudaine.
- Vous avez une infection. L'infection sera traitée avant la perfusion de tisagenlecleucel.
- Vous avez eu une hépatite B, une hépatite C ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Vous êtes, ou pensez être enceinte, ou vous envisagez une grossesse (voir les rubriques « Grossesse et allaitement » et « Contraception pour les femmes et les hommes » ci-dessous).
- Vous vous êtes fait vacciner dans les 6 semaines précédentes ou vous prévoyez de recevoir un vaccin dans les prochains mois.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Kymriah.

Examens et contrôles

Avant de recevoir Kymriah votre médecin :

- Examinera vos poumons, votre cœur et votre pression artérielle.
- Surveillera les signes d'infection ; toute infection sera traitée avant de vous donner Kymriah.
- Évaluera si votre lymphome ou leucémie s'aggrave.
- S'assurera de l'absence de signes d'une maladie du greffon contre l'hôte qui peut survenir après une greffe.
- Vérifiera votre taux sanguin d'acide urique et le nombre de cellules cancéreuses dans votre sang. Ceci permettra de savoir si vous êtes susceptible de développer une complication appelée syndrome de lyse tumorale. Un traitement pourra vous être donné pour prévenir cette complication.
- Contrôlera si vous êtes atteint d'hépatite B, d'hépatite C ou d'infection au VIH.

Après avoir reçu Kymriah

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous avez un des éléments suivants :

- Fièvre, ce qui peut être le symptôme d'une infection. Votre médecin contrôlera régulièrement votre numération formule sanguine puisque le nombre de cellules et autres composants de votre sang peuvent diminuer.
- Prenez votre température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après le traitement par Kymriah. Si votre température est élevée, consultez votre médecin immédiatement.
- Fatigue extrême, faiblesse et essoufflement, qui peuvent être les symptômes d'un manque de globules rouges.
- Saignements ou ecchymoses (« bleus ») qui apparaissent plus facilement que d'habitude, qui peuvent être les symptômes d'un taux faible de cellules sanguines connues sous le nom de plaquettes.

Kymriah peut perturber les résultats de certains types de test de dépistage du VIH – veuillez vous renseigner auprès de votre médecin à ce sujet.

Après avoir reçu Kymriah, votre médecin surveillera régulièrement votre numération sanguine car vous pourriez avoir une diminution du nombre de cellules sanguines et d'autres éléments sanguins.

Ne faites pas don de votre sang, vos organes, vos tissus ou vos cellules.

Enfants et adolescents

- L'expérience de l'utilisation de Kymriah chez les enfants âgés de moins de 3 ans est limitée.
- L'utilisation de Kymriah n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour traiter un LDGCB. En effet, l'expérience de l'utilisation du traitement dans le lymphome non hodgkinien dans cette tranche d'âge est limitée.
- Kymriah ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour traiter le LF. En effet, Kymriah n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kymriah

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ; ceci inclut les médicaments vendus sans ordonnance. En effet, les autres médicaments peuvent influencer sur le fonctionnement de Kymriah.

En particulier, vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- dans les 6 semaines qui précèdent la cure de chimiothérapie de courte durée (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre organisme à recevoir Kymriah.
- au cours du traitement par Kymriah.
- après le traitement pendant la restauration de votre système immunitaire.

Si vous devez recevoir des vaccinations, parlez-en à votre médecin.

Avant de recevoir Kymriah, informez votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire tels que des corticoïdes, dans la mesure où ces médicaments peuvent interférer avec les effets de Kymriah.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. En effet, les effets de Kymriah chez la femme enceinte ou allaitante ne sont pas connus, et Kymriah pourrait être dangereux pour le fœtus ou votre nouveau-né/bébé.

- Si vous êtes ou pensez être enceinte après le traitement par Kymriah, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Vous devez réaliser un test de grossesse avant le début du traitement. Kymriah ne devrait être donné que si le résultat indique que vous n'êtes pas enceinte.

Contraception pour les femmes et les hommes

Parlez de la grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Kymriah.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir confuses, avoir des problèmes tels qu'une altération ou une diminution de la conscience, une confusion et des convulsions (crises d'épilepsie) après avoir reçu Kymriah. Par conséquent, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière dans les 8 semaines après la perfusion.

Kymriah contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO), du dextran 40 et du potassium

Ce médicament contient 24,3 à 121,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 1 à 6% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient du dextran 40 et du DMSO (des substances utilisées pour préserver les cellules congelées), qui peuvent parfois causer des réactions allergiques. Vous devez être surveillé attentivement durant la perfusion.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Kymriah vous sera administré

Kymriah vous sera toujours administré par un médecin dans un centre de traitement qualifié.

Don de sang pour la préparation de Kymriah

Kymriah est fabriqué à partir de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera une certaine quantité de votre sang à l'aide d'un cathéter placé dans votre veine (une procédure appelée leucaphérèse). Certains de vos globules blancs sont séparés de votre sang et le reste du sang est réinjecté dans votre veine. Ceci peut durer de 3 à 6 heures et peut nécessiter d'être répété.
- Vos globules blancs sont congelés et expédiés en vue de la préparation de Kymriah. La préparation de Kymriah prend habituellement 3 à 4 semaines mais ce délai peut varier.
- Kymriah est un traitement qui est fabriqué spécifiquement pour vous.
- Avant de vous donner Kymriah, votre médecin peut vous donner un traitement appelé chimiothérapie lymphodéplétive pendant quelques jours pour préparer votre organisme.

Traitement du cancer pendant la fabrication de Kymriah

Pendant la période de fabrication de Kymriah, votre lymphome ou leucémie peut s'aggraver et votre médecin peut décider d'utiliser un traitement supplémentaire (appelé « traitement d'attente ») dans le but de stabiliser votre cancer en stoppant l'apparition de nouvelles cellules cancéreuses. Ce traitement peut déclencher des effets indésirables qui peuvent être graves ou engager le pronostic vital. Votre médecin vous informera des effets indésirables potentiels de ce traitement.

Autres médicaments donnés juste avant le traitement par Kymriah

Au cours des 30 à 60 minutes avant de recevoir Kymriah, vous allez peut-être recevoir d'autres médicaments. Ceci permet de prévenir les réactions à la perfusion et de diminuer le risque de fièvre. Ces autres médicaments peuvent inclure :

- Le paracétamol
- Un antihistaminique tel que la diphenhydramine.

Comment Kymriah vous est-il donné

- Votre médecin vérifiera que les identifiants individuels du patient figurant sur la poche à perfusion de Kymriah vous correspondent.
- Votre médecin vous donnera Kymriah par perfusion, c'est-à-dire au goutte-à-goutte par un tube placé dans votre veine. La perfusion dure habituellement moins de 1 heure. Pendant la perfusion, votre médecin vérifiera si vous avez des difficultés à respirer ou des vertiges (symptômes possibles d'une réaction allergique).
- Le traitement par Kymriah consiste en une administration unique.

Après avoir reçu Kymriah

- Prévoyez de rester à moins de 2 heures de route de l'hôpital où vous avez été traité pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Kymriah. Votre médecin vous recommandera de retourner quotidiennement à l'hôpital pendant au moins 10 jours et évaluera si vous avez besoin de rester hospitalisé pendant les 10 premiers jours après la perfusion. Cela permettra à votre médecin de vérifier que votre traitement est efficace et de vous aider en cas d'effets indésirables.

Si vous manquez un rendez-vous

Si vous manquez un rendez-vous appelez votre médecin ou le centre de traitement dès que possible pour prendre un autre rendez-vous.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants après la perfusion de Kymriah. Ils surviennent habituellement dans les 8 premières semaines après la perfusion, mais peuvent apparaître plus tard :

Très fréquents : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10

- une fièvre élevée et des frissons. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection grave appelée syndrome de relargage des cytokines qui peut engager le pronostic vital ou être fatal. Les autres symptômes du syndrome de relargage des cytokines sont des difficultés à respirer, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de l'appétit, de la fatigue, un rythme cardiaque rapide, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, des gonflements, une faible pression artérielle, des maux de tête, une insuffisance cardiaque, pulmonaire et rénale et une atteinte du foie. Ces symptômes se manifestent presque toujours dans les 14 premiers jours après la perfusion.
- des troubles tels qu'une altération de la pensée ou une diminution de l'état de conscience, une perte de contact avec la réalité, une confusion, une agitation, des crises convulsives, une difficulté à parler et à comprendre et une difficulté à marcher. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection appelée syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS).
- une sensation de chaleur, de la fièvre, des frissons ou des tremblements, des maux de gorge ou des ulcérations dans la bouche peuvent être les signes d'une infection. Certaines infections peuvent engager le pronostic vital ou être fatales.

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Une dégradation rapide des cellules tumorales causant le relargage de leur contenu dans le système sanguin. Ceci peut interférer avec le fonctionnement des divers organes du corps, notamment les reins, le cœur et le système nerveux (syndrome de lyse tumorale).

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, informez-en votre médecin immédiatement.

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Pâleur cutanée, faiblesse, essoufflement dus à un faible taux de globules rouges ou d'hémoglobine
- Saignements ou ecchymoses excessifs ou prolongés dus à un faible taux de plaquettes
- Fièvre avec un taux de globules blancs dangereusement bas
- Risque accru d'infection dû à un nombre anormalement bas de globules blancs
- Infections fréquentes et persistantes dues à une diminution du nombre d'anticorps dans votre sang
- Faiblesse, rythme cardiaque anormal, dus à un taux anormalement bas de sels dans le sang notamment phosphore, potassium
- Taux élevés d'enzymes hépatiques ou créatinine dans le sang qui montrent que votre foie ou vos reins ne fonctionnent pas normalement
- Pression artérielle élevée
- Essoufflement, respiration difficile, respiration rapide
- Toux
- Douleur abdominale, constipation
- Douleurs osseuses au niveau du dos
- Éruption cutanée
- Gonflement des chevilles, des membres et du visage

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Fièvre, malaise, distension du foie, couleur jaune de votre peau et de vos yeux, faibles taux des cellules sanguines dus à une activation extrême du système immunitaire
- Vertiges ou évanouissement, rougissement, éruption cutanée, démangeaison, fièvre, essoufflement ou vomissements, douleur abdominale, diarrhée dus à une réaction liée à la perfusion
- Éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhées dont des selles sanglantes (éventuels symptômes d'une réaction du greffon contre l'hôte, c'est-à-dire lorsque les cellules transplantées attaquent vos cellules)
- Douleurs articulaires dues à un taux élevé d'acide urique
- Bilans sanguins anormaux (taux élevé de : phosphore, potassium, calcium et sodium, d-dimères, ferritine sérique ; faible taux de : protéine sanguine appelée albumine, sodium, magnésium)
- Convulsions, crises d'épilepsie (crises convulsives)
- Spasmes/crampes musculaires dus à un taux anormalement bas de certains sels dans le sang, notamment ceux de calcium
- Mouvements involontaires ou incontrôlables
- Tremblements involontaires du corps, difficulté à écrire, difficulté à exprimer ses pensées oralement, troubles de l'attention, somnolence
- Picotements ou engourdissement, difficulté à se déplacer à cause de lésions nerveuses
- Baisse de la vue
- Soif, faible débit urinaire, urine foncée, peau sèche et rouge, irritabilité (symptômes possibles d'un taux élevé de sucre dans le sang)
- Perte de poids
- Névralgies (douleur des nerfs)
- Anxiété, irritabilité
- État de confusion sévère
- Difficultés à dormir
- Essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds et des jambes (éventuels symptômes d'une insuffisance cardiaque), rythme cardiaque rapide ou irrégulier, arrêt des battements cardiaques
- Gonflement et douleur dus à des caillots sanguins
- Gonflement dû aux fluides qui s'écoulent des vaisseaux sanguins dans les tissus environnants.
- Ballonnement et inconfort (distension abdominale) dus à une accumulation de liquide dans l'abdomen
- Sécheresse buccale, irritation buccale, saignements dans la bouche
- Coloration jaune de la peau et des yeux due à un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang
- Démangeaisons
- Transpiration excessive, sueurs nocturnes
- Syndrome grippal
- Défaillance de plusieurs organes
- Liquide dans les poumons
- Nez bouché
- Trouble de la coagulation sanguine (coagulopathie, augmentation du rapport international normalisé, allongement du temps de prothrombine, diminution du fibrinogène sanguin, allongement du temps de céphaline activée)

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Bilans sanguins anormaux (taux élevé de magnésium)
- Faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté pour parler (éventuels symptômes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) résultant d'une diminution de l'apport sanguin)
- Chaleur ou rougissement rapide de la peau
- Toux entraînant des mucosités ou parfois du sang, fièvre, essoufflement ou difficultés pour respirer
- Difficulté à contrôler les mouvements

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Difficultés à respirer ou vertiges (symptômes possibles d'une réaction allergique)
- Faiblesse ou engourdissement dans les bras ou les jambes, dégradation ou perte de la vision, pensées fixes et irrationnelles non partagées par les autres, maux de tête, troubles de la mémoire ou de la pensée, comportement inhabituel

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Kymriah

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la poche pour perfusion après EXP.

Conservez et transportez à une température $\leq -120^{\circ}\text{C}$. Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser.

N'utilisez pas ce médicament si la poche pour perfusion est endommagée ou qu'elle fuit.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kymriah

- La substance active est tisagenlecleucel. Chaque poche pour perfusion de Kymriah contient une dispersion cellulaire de tisagenlecleucel à une concentration dépendante du lot de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables porteurs d'un CAR). 1 ou plusieurs poches contiennent un total de $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR+.
- Les autres composants sont glucose, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine, dextran 40 pour injection, diméthylsulfoxyde, gluconate de sodium, acétate de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium, aluminium, eau pour préparation injectable. Voir rubrique 2, « Kymriah contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO), du dextran 40 et du potassium ».

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

Comment se présente Kymriah et contenu de l'emballage extérieur

Kymriah est une dispersion cellulaire pour perfusion. Il est fourni sous la forme d'une poche pour perfusion contenant une dispersion de cellules incolore à jaune pâle, trouble à limpide. Chaque poche contient 10 mL à 50 mL de dispersion.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

CELLFORCURE

ZA de Courtabœuf
11 avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
France

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

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

Kymriah doit être transporté dans l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

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

Préparation avant l'administration

Avant l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur les poches pour perfusion de Kymriah et les documents qui l'accompagnent. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la documentation spécifique à chaque lot accompagnant le médicament.

La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance et ajustée pour la décongélation afin que Kymriah soit disponible pour la perfusion lorsque le receveur est prêt. Une fois que Kymriah a été décongelé et est à température ambiante (20°C-25°C), il doit être perfusé dans les 30 minutes afin de maintenir une viabilité maximale du produit, y compris toute interruption durant la perfusion.

Contrôle et décongélation de la ou des poche(s) à perfusion

Ne pas décongeler le produit tant qu'il n'est pas prêt à être utilisé.

La poche à perfusion doit être placée à l'intérieur d'une seconde poche stérile durant la décongélation afin de protéger les embouts/ports de connexion de toute contamination et d'éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où le sac se percerait. Kymriah doit être décongelé à 37°C au bain-marie ou à sec jusqu'à ce que la poche pour perfusion ne contienne plus de glace visible. La poche doit être sortie immédiatement du dispositif de décongélation, et doit être conservée à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à la perfusion. Si plus d'une poche pour perfusion a été reçue pour la dose de traitement (se référer au certificat de lot pour le nombre de poches constituant une dose), la poche suivante ne doit pas être décongelée avant que le contenu de la poche précédente ait été perfusé.

Kymriah ne doit pas être manipulé. Par exemple, Kymriah ne doit pas être lavé (centrifugé et remis en suspension dans un nouveau milieu) avant la perfusion.

La ou les poche(s) pour perfusion doivent être examinées pour vérifier l'absence de déchirures ou d'entailles avant décongélation. Si la poche pour perfusion semble avoir été endommagée ou fuir, elle ne doit pas être administrée et doit être éliminée conformément aux procédures locales de traitement des déchets biologiques.

Administration

La perfusion intraveineuse de Kymriah doit être administrée par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des patients immunodéprimés et préparé à faire face à une réaction anaphylactique. En cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC), veillez à ce qu'au moins une dose de tocilizumab par patient et un équipement d'urgence soient disponibles avant la perfusion. Les hôpitaux doivent avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un syndrome de relargage des cytokines sont disponibles sur site.

Il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur la poche de perfusion. Kymriah est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit, en aucun cas, être administré à d'autres patients.

Kymriah doit être administré en perfusion intraveineuse avec une tubulure intraveineuse sans latex et sans filtre à déleucocytation, à un débit d'environ 10 à 20 mL par minute avec écoulement par gravité. Tout le contenu de la ou des poche(s) de perfusion doit être perfusé. Une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion et pour la rincer après la perfusion. Lorsque le volume complet de Kymriah a été perfusé, la poche de perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) par réamorçage pour s'assurer que le plus grand nombre de cellules possibles sont perfusées au patient.

Une injection intraveineuse en bolus peut être utilisée comme méthode alternative d'administration si le volume de Kymriah à administrer est ≤ 20 mL.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

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

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Kymriah (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.