

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 est une thérapie immunocellulaire contenant tisagenlecleucel, des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche pour perfusion en éthylène acétate de vinyle (EVA) de Kymriah contient une dispersion cellulaire de tisagenlecleucel à une concentration dépendante du lot de lymphocyte T autologues génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs) (voir rubrique 4.2).

La concentration des lymphocytes T viables CAR-positifs dépend de l'indication et du poids du patient (pour la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B [LAL]). La composition cellulaire et le nombre final de cellules varient entre les lots de chaque patient. En plus des lymphocytes T, des lymphocytes NK peuvent être présents. Les informations quantitatives relatives aux lymphocytes T viables CAR-positifs /mL et au nombre total de cellules dans le produit figurent dans la documentation spécifique à chaque lot accompagnant Kymriah.

1 ou plusieurs poches pour perfusion contenant un total de $1,2 \times 10^6$ à 6×10^8 lymphocytes T viables CAR-positifs.

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.

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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Kymriah doit être administré dans un centre 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 la prise en charge des patients traités par Kymriah. Avant la perfusion, du tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles par patient pour les utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines. Le centre de traitement doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures.

Kymriah est réservé à un usage autologue uniquement (voir rubrique 4.4). La fabrication et la libération de Kymriah prend habituellement 3-4 semaines.

Posologie

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

- Pour les patients de 50 kg et moins : de 0,2 à 5 x 10⁶ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel.
- Pour les patients de plus de 50 kg : de 0,1 à 2,5 x 10⁸ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

Posologie chez les adultes atteints de LDGCB

- De 0,6 à 6 x 10⁸ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

Conditionnement préalable au traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Il est recommandé d'administrer une chimiothérapie lymphodéplétive avant la perfusion de Kymriah, sauf si le taux de globules blancs (GB) au cours de la semaine précédant la perfusion est $\leq 1\ 000$ cellules/ μ L.

Il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité de Kymriah doit être confirmée avant de débiter la chimiothérapie lymphodéplétive. 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/ μ L, 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

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).

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable si le taux de globules blancs (GB) du patient est $\leq 1\ 000$ cellules/ μ L la semaine avant la perfusion de Kymriah.

Prémédication

Afin de réduire le risque potentiel lié aux réactions aiguës à la perfusion, il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication par paracétamol et diphenhydramine ou un autre antihistaminique H1 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

Population pédiatrique

LAL à cellules B : aucune étude clinique formelle n'a été réalisée chez les enfants de moins de 3 ans.

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. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

LAL à cellules B : la sécurité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies.

LDGCB : 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.

Mode d'administration

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

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé manipulant Kymriah doivent prendre les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses comme pour tout matériel d'origine humaine.

Préparation pour la perfusion

Avant la perfusion de Kymriah, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux informations essentielles propres au patient figurant sur la ou les poche(s) de perfusion.

La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées. Veuillez-vous référer à la rubrique 6.6 pour les détails concernant l'inspection et la décongélation de la poche pour perfusion. L'heure de début de la perfusion doit être confirmée à l'avance, et la décongélation ajustée de sorte que Kymriah soit disponible pour la perfusion lorsque le receveur est prêt. Une fois que Kymriah est décongelé et qu'il est à température ambiante (20°C-25°C), il doit être perfusé dans les 30 minutes afin de maintenir au maximum la viabilité du produit, en incluant toute interruption au cours de la perfusion.

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, au rythme d'environ 10 à 20 mL par minute avec écoulement par gravité. Tout le contenu de la(les) poche(s) de perfusion doit être perfusé. Une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer après la perfusion. Lorsque le volume complet de Kymriah a été perfusé, la poche pour perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) saline normale par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

La voie intraveineuse directe peut être utilisée comme méthode d'administration alternative si le volume de Kymriah à administrer est ≤ 20 mL.

Voir la rubrique 6.6 pour les précautions particulières d'élimination.

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

Afin d'assurer 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.

Motifs entraînant le report du traitement

En raison des risques associés au traitement par Kymriah, 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.

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

Les patients traités par Kymriah ne doivent pas effectuer de dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules.

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. Le délai de résolution médian du syndrome de relargage des cytokines était de 8 jours.

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 et une hypoxie. Un dysfonctionnement des organes, incluant une insuffisance cardiaque et une arythmie, 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.

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. 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	Pris en charge
<p>Syndrome prodromique : Fièvre peu élevée, fatigue, anorexie</p>	<p>Surveillance continue ; exclure une infection ; administrer des antibiotiques selon les recommandations locales en cas de neutropénie ; fournir un traitement symptomatique.</p>
<p>Syndrome de relargage des cytokines nécessitant une légère intervention – un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fièvre élevée – Hypoxie – Légère hypotension 	<p>Administer des antipyrétiques, de l’oxygène, des solutés de remplissage et/ou des vasopresseurs à faible dose si nécessaire.</p>
<p>Syndrome de relargage des cytokines nécessitant une intervention modérée à agressive– un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et le traitement vasopresseur – Aggravation de la détresse respiratoire, comprenant des infiltrats pulmonaires, augmentation des besoins en oxygène y compris oxygène à haut débit et/ou besoin d’une ventilation mécanique – Détérioration clinique rapide 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement vasopresseur à forte dose ou plusieurs traitements vasopresseurs, de l’oxygène, une ventilation mécanique et/ou d’autres soins de supports si nécessaire. • Administrer tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Patient pesant moins de 30 kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d’1 heure - Patient pesant ≥ 30 kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d’1 heure (dose maximale 800 mg) <p>Répéter le tocilizumab selon les besoins avec un intervalle minimum de 8 heures s’il n’y a pas d’amélioration clinique.</p> <p>En l’absence de réponse à la deuxième dose de tocilizumab, envisagez une troisième dose de tocilizumab ou poursuivez avec les mesures alternatives de traitement des syndromes de relargage des cytokines.</p> <p>Se limiter à 4 doses de tocilizumab maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En l’absence d’amélioration dans les 12 à 18 heures suivant la première dose de tocilizumab, ou en cas d’aggravation à tout moment, administrer 2 mg/kg de méthylprednisolone comme dose initiale, puis 2 mg/kg par jour jusqu’à ce que les traitements vasopresseurs et l’oxygène à haut débit ne soient plus nécessaires, puis diminuer.

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. La durée médiane d'apparition des premiers événements neurologiques était 8 jours pour la LAL à cellules B et 6 jours pour le LDGCB. La durée médiane de résolution était de 7 jours pour la LAL à cellules B et 13 jours pour le LDGCB. 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, 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 antibioprophylaxie 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.

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 est réapparue à un Grade 2 ou moins dans les trois mois suivant le traitement. 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 antibioprophytaxie 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. 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 sérologiques

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.

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 ».

Teneur en dextran 40 et diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 11 mg de dextran 40 et 82,5 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL. Chacun de ces excipients sont connus pour causer potentiellement des réactions anaphylactiques après une administration par voie parentérale. Les patients n'ayant jamais été exposés au dextran ou DMSO doivent être observés attentivement durant les premières minutes de la période de perfusion.

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. 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 l'immunisation par des vaccins vivants pendant ou après un traitement par Kymriah n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début d'une chimiothérapie lymphodéplétive, pendant un traitement par Kymriah, et jusqu'à restauration immunitaire après un traitement par Kymriah.

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 de Kymriah chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été conduite chez l'animal permettant d'évaluer si Kymriah a un effet nocif sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Le risque de transmission de Kymriah 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 Kymriah 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 dans les 8 semaines suivant la perfusion.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité a été réalisée sur un total de 194 patients (atteints de LAL à cellules B pédiatrique et du jeune adulte et de LDGCB) qui ont reçu Kymriah dans deux 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 multicentrique CCTL019B2202 parmi les 79 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient le syndrome de relargage des cytokines (77%), les infections (73%), l'hypogammaglobulinémie (53%), la pyrexie (42%) et la diminution de l'appétit (38%).

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient la diminution des globules blancs (100%), la diminution de l'hémoglobine (100%), la diminution des neutrophiles (100%), la diminution des lymphocytes (100%) et la diminution des plaquettes (97%).

Des effets indésirables de Grade 3 et 4 ont été décrits chez 89% des patients. L'effet indésirable non hématologique de Grade 3 ou 4 le plus fréquent était le syndrome de relargage des cytokines (48%).

Les anomalies biologiques hématologiques de Grade 3 et 4 les plus fréquentes étaient la diminution des globules blancs (97%), la diminution des lymphocytes (96%), la diminution des neutrophiles (95%), la diminution des plaquettes (77%) et la diminution de l'hémoglobine (48%).

Les effets indésirables de Grade 3 et 4 étaient plus souvent observés dans les 8 premières semaines après la perfusion (82% des patients) en comparaison avec la période commençant 8 semaines après la perfusion (51% 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 effets indésirables hématologiques les plus fréquents 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%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés chez 79 et 115 patients dans les études cliniques pivot multicentriques en cours (CCTL019B2202 et CCTL019C2201). 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 ($< 1/10\ 000$) ; non connu (ne peut être estimé à partir 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

Effets indésirables (MedDRA par système organe classe)	Etudes B2202 (N=79) + C2201 (N=115)		
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)
Infections et infestations ¹⁾	Infections – agent pathogène non spécifié Infections virales Infections bactériennes Infections fongiques		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Hémorragie ²⁾ Neutropénie fébrile Neutropénie Thrombopénie	Lymphohistiocytose hémophagocytaire Leucopénie Pancytopénie Coagulopathie Lymphopénie	Aplasie des cellules B
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines Hypogammaglobulinémie ³⁾	Réaction liée à la perfusion Maladie du greffon contre l'hôte	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hypophosphatémie Hypomagnésémie Hypocalcémie	Hypo-albuminémie Hyperglycémie Hyponatrémie Hyperuricémie Surcharge hydrique Hypercalcémie Syndrome de lyse tumorale Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypernatrémie Hypermagnésémie	
Affections psychiatriques	Anxiété Délire ⁴⁾ Troubles du sommeil ⁵⁾		
Affections du système nerveux	Céphalées ⁶⁾ Encéphalopathie ⁷⁾	Sensations de vertige ⁸⁾ Neuropathie périphérique ⁹⁾ Tremblements ¹⁰⁾ Déficit moteur ¹¹⁾ Convulsions ¹²⁾ Troubles de la parole ¹³⁾ Névralgie ¹⁴⁾ Ataxie ¹⁵⁾	Infarctus cérébral ischémique
Affections oculaires		Déficience visuelle ¹⁶⁾	
Affections cardiaques	Arythmie ¹⁷⁾	Insuffisance cardiaque ¹⁸⁾ Arrêt cardiaque	
Affections vasculaires	Hypotension artérielle ¹⁹⁾ Hypertension artérielle	Thrombose ²⁰⁾ Syndrome de fuite capillaire	Bouffées congestives ou vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ²¹⁾ Dyspnée ²²⁾ Hypoxie	Douleur oropharyngée ²³⁾ Œdème pulmonaire ²⁴⁾ Congestion nasale Épanchement pleural Tachypnée Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Vomissements Constipation Douleurs abdominales ²⁵⁾	Stomatites Distension abdominale Sécheresse buccale Ascite	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ²⁶⁾	Prurit Erythème Hyperhidrose Sueurs nocturnes	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Dorsalgies Myalgies Douleur musculo-squelettique	
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte rénale aiguë ²⁷⁾		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Fatigue ²⁸⁾ Oedème ²⁹⁾ Douleurs ³⁰⁾ Frissons	Syndrome grippal Asthénie Syndrome de défaillance multiviscérale	
Investigations	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* Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubinémie Perte de poids Augmentation de la ferritine sérique Diminution du fibrinogène sanguin Augmentation du rapport international normalisé (INR) Augmentation des D-dimères de la fibrine Allongement du temps de céphaline activée Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Allongement du temps de prothrombine	

1) Les infections et infestations présentées représentent des termes de groupe de haut niveau.

2) L'hémorragie inclut l'hémorragie anale, 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, l'ulcère duodéal hémorragique, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'épistaxis, la contusion oculaire, l'hémorragie gastro-intestinale, le saignement gingival, l'émission de selles sanglantes, l'hémarthrose, l'hématémèse, l'hématurie, l'hémoptysie, l'hémorragie du gros intestin, le méléna, la ménorragie, l'hémorragie buccale, l'hématome péritonéal, les pétéchies, l'hémorragie pharyngée, l'hémorragie post-opératoire, l'hémorragie pulmonaire, le purpura, l'hémorragie rétinienne, l'hématome traumatique, l'hémorragie tumorale, l'hémorragie gastro-intestinale haute et l'hémorragie vaginale.

3) L'hypogammaglobulinémie inclut la diminution des immunoglobulines, la diminution des immunoglobulines A dans le sang, la diminution des immunoglobulines G dans le sang, la diminution des immunoglobulines M dans le sang, l'immunodéficience, la variable commune du déficit immunitaire et l'hypogammaglobulinémie.

4) Le délire inclut l'agitation, le délire, l'hallucination, l'hallucination visuelle, l'irritabilité et l'instabilité psychomotrice.

5) Les troubles du sommeil incluent les troubles du sommeil, l'insomnie et les cauchemars.

6) Les céphalées incluent les maux de tête et la migraine.

7) L'encéphalopathie inclut la diminution du niveau de conscience, les modifications de l'état mental, l'automatisme, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, la somnolence, la léthargie, les troubles de la mémoire, l'encéphalopathie métabolique et les pensées anormales.

8) Les sensations de vertige incluent les sensations de vertige, la pré-syncope et la syncope.

9) Les neuropathies périphériques incluent la paresthésie, les neuropathies sensorielles périphériques, les neuropathies périphériques, l'hyperesthésie et l'hypoesthésie.

10) Les tremblements incluent la dyskinésie et les tremblements.

11)	Le déficit moteur inclut les spasmes musculaires, les contractions musculaires, la myoclonie et la myopathie.
12)	Les convulsions incluent les crises convulsives, les crises tonico-cloniques généralisées et le statut épileptique.
13)	Les troubles de la parole incluent les troubles de la parole, la dysarthrie et l'aphasie.
14)	La névralgie inclut la névralgie et la sciatique.
15)	L'ataxie inclut l'ataxie et la dysmétrie.
16)	Le déficit visuel inclut la vision trouble et la déficience visuelle.
17)	L'arythmie inclut la fibrillation auriculaire, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie et les extrasystoles ventriculaires.
18)	L'insuffisance cardiaque inclut l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque congestive et la dysfonction ventriculaire droite.
19)	L'hypotension inclut l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
20)	La thrombose inclut la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave et la thrombose veineuse.
21)	La toux inclut la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies aériennes supérieures.
22)	La dyspnée inclut la dyspnée, la dyspnée d'effort, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.
23)	La douleur oropharyngée inclut la douleur buccale et la douleur oropharyngée.
24)	L'œdème pulmonaire inclut l'œdème aigu du poumon et l'œdème pulmonaire.
25)	La douleur abdominale inclut la douleur abdominale, la douleur abdominale haute et la gêne abdominale.
26)	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 pruritique.
27)	L'atteinte rénale aiguë inclut l'insuffisance rénale aiguë, l'anurie, l'azotémie, une créatinine sanguine anormale, l'élévation de la créatinine sanguine, l'insuffisance rénale, la dysfonction tubulaire rénale et la nécrose tubulaire rénale.
28)	La fatigue inclut la fatigue et le malaise.
29)	L'œdème inclut l'œdème périphérique, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème de la face et un œdème des extrémités.
30)	La douleur inclut la douleur et la douleur dans les extrémités.
*	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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines

Dans l'étude clinique en cours portant sur les enfants et les jeunes adultes présentant une LAL à cellules B (N=79), des syndromes de relargage des cytokines ont été rapportés chez 77% des patients (48% de Grade 3 ou 4). Deux décès sont survenus dans les 30 jours après la perfusion de tisagenlecleucel, dont un patient qui est décédé d'une progression de la leucémie dans le contexte d'un probable syndrome de relargage des cytokines et un patient qui a présenté une hémorragie intracrânienne fatale qui s'est développée au cours d'un syndrome de relargage des cytokines résolu, un syndrome du compartiment abdominal, une coagulopathie et une insuffisance rénale.

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).

Le syndrome de relargage des cytokines a été classé selon l'échelle de Penn 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.

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 48% des patients après une perfusion de Kymriah. L'incidence globale (tous grades) était de 73% (non précisées 57%, virales 38%, bactériennes 27% et fongiques 15%) (voir rubrique 4.4). 43% 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.

Une neutropénie fébrile sévère (Grade 3 ou 4) a été observée chez 34% des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B et chez 17% des patients atteints de LDGCB. 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 (57%), de neutrophiles (54%), de lymphocytes (44%) et de thrombocytes (42%) et une diminution de l'hémoglobine (13%).

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%).

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 manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire sont survenues chez 39% 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.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 53% des patients traités par Kymriah pour une LAL r/r et 17% des patients avec un LDGCB 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, 91,1%) et chez les patients adultes atteints de LDGCB (C2201, 93,9%).

Les anticorps anti-CAR19m induits par le traitement ont été retrouvés chez 40,5% des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL, et chez 8,7% des patients adultes atteints de LDGCB. 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 LDGBC r/r.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX71.

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 clinique

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 (%)		
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 : 0,4-35,6). Le délai médian entre la perfusion de Kymriah et la date de clôture de recueil des données était de 26,0 mois (intervalle : 9,7-38,2). 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 (%)		
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%	53 (36,1) (28,3 ; 44,4)	53 (53,5) (43,2 ; 63,6)
RC, n (%)	40 (27,2)	40 (40,4)
RP, n (%)	13 (8,8)	13 (13,1)
Réponse au mois 3	N=147	N=99
TRG (%)	39 (26,5)	39 (39,4)
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=53	N=53
Médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteinte (10,0 ; NE ⁵)	Non atteinte (10,0 ; NE ⁵)
% probabilité sans récurrence à 12 mois	63,2	63,2
% probabilité sans rechute à 18 mois	63,2	63,2
Autres critères secondaires d'évaluation	N=167	N=115
Survie globale (SG) ⁴		
% probabilité de survie à 12 mois	40,9	47,9
% probabilité de survie à 24 mois	32,5	39,1
Médiane (mois) (IC à 95%)	8,2 (5,8 ; 11,7)	10,3 (6,6 ; 21,1)
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 Etats-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 répondants) 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 40 patients qui ont atteint la RC, 15 patients avaient initialement une réponse globale de la maladie en RP qui s'est améliorée en RC avec le temps ; la plupart des patients (13/15) ont obtenu la conversion RP vers RC dans les 6 mois suivant la perfusion de tisagenlecleucel. Le TRG était homogène dans les sous-groupes.

Population particulière

Bien que le bénéfice clinique et la sécurité observée chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de LDGCB (23% de la population de l'étude) 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

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 les conditions suivantes : a) traitement des lymphomes lymphoblastiques à cellules B, et b) traitement des néoplasmes à cellules B matures (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 ou d'un LDGCB r/r, tisagenlecleucel présentait généralement une expansion initiale rapide, suivie d'une décroissance bi-exponentielle plus lente.

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 7 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 CR/CRi.

Tableau 7 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
AUC_{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 8 ci-dessous.

Tableau 8 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
AUC _{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

Distribution

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.

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 (22-76 ans) n'ont révélé aucune relation significative entre les paramètres cinétiques cellulaires (ASC_{0-28j} et C_{max}) et l'âge.

Sexe

Le sexe n'influe pas significativement l'expansion du tisagenlecleucel chez les patients présentant une LAL à cellules B et un LDGCB. Dans l'Étude B2202, il y avait 43% de patientes de sexe féminin et 57% de patients de sexe masculin et dans l'Étude C2201, 38% de patientes de sexe féminin et 62% de patients de sexe masculin qui ont reçu Kymriah.

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 et chez les patients atteints de LDGCB. 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.

Poids corporel

Chez les patients atteints de LAL et de LDGCB, sur l'ensemble des catégories de poids (LAL : de 14,4 à 137 kg ; LDGCB : de 38,4 à 186,7 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 ou les patients atteints de LDGCB.

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 produit 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

Conserver et transporter en dessous de -120°C, par exemple dans un conteneur pour conservation cryogénique (vase Dewar) dans la phase vapeur de l'azote liquide.

Conserver dans la cassette originale protégeant la poche pour perfusion.

Voir rubrique 6.3 pour les conditions de stockage après la décongélation du médicament.

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 cassette d'aluminium.

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Contrôle et décongélation de la ou des poches 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, 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 poches 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 (voir rubrique 4.2.).

Précautions à prendre pour le transport et l'élimination du médicament

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

Kymriah contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Il convient de suivre les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques pour les médicaments non utilisés et les déchets. Tout le matériel ayant été en contact avec Kymriah (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé en suivant les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques.

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

23 août 2018

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

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstrasse 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
D-04103 Leipzig
Allemagne

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.

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Elements-clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du site

Afin de minimiser les risques associés au traitement par KYMRIA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que les hôpitaux et leurs centres associés qui dispensent KYMRIA sont spécialement qualifiés en accord avec le programme de contrôle de la distribution établi.

Avant de traiter les patients, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer de l'accès immédiat sur le site de tocilizumab pour chaque patient pour la prise en charge médicamenteuse du SRC. Les hôpitaux doivent avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures.

KYMRIA sera uniquement délivré aux hôpitaux et aux centres associés qualifiés et uniquement si les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont effectué le programme éducationnel.

Programme éducationnel

Avant le lancement de KYMRIA® 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 KYMRIA® est commercialisé, tous les professionnels de santé amenés à prescrire, dispenser et administrer KYMRIA® 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.

Programme éducationnel pour le patient

Pour informer et expliquer aux patients :

- les risques d'un SRC et des effets indésirables neurologiques sérieux associés à KYMRIA®,
- le besoin de reporter les symptômes immédiatement à leur médecin traitant,
- le besoin de rester à proximité du lieu où ils ont reçu KYMRIA® pendant au moins 4 semaines après la perfusion de KYMRIA®,
- 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 d'évaluer de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité de Kymriah chez les patients LAL âgés de moins de 3 ans, le demandeur devra conduire et soumettre une étude de recueil de données issues d'un registre de maladie pour les patients atteints de LAL.	Rapports mis à jour : Partie incluse dans les rapports annuels de la PASS non-interventionnelle Rapport final : Décembre 2023
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'évaluer l'efficacité de Kymriah chez les patients avec un LDGCB en rechute/réfractaire, le demandeur devra conduire et soumettre une étude prospective observationnelle chez des patients avec un LDGCB r/r de recueil de données issues d'un registre comprenant la mesure des résultats d'efficacité en adéquation avec l'étude C2201, et en incluant les détails des délais de fabrication (c-à-d le délai depuis la dernière rechute ou de la confirmation du statut réfractaire, le délai depuis la décision de traiter, et le délai entre la leucaphérèse et la perfusion).	Juin 2022
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 suivi de tous les patients perfusés de l'étude C2201 pendant 24 mois. De plus, le demandeur devra soumettre le rapport d'étude clinique (CSR) final qui inclut les 5 ans de suivi.	Rapport mis à jour : Novembre 2020 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 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.	Juin 2022

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+.

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 à moins de -120°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

Contient un organisme génétiquement modifié.

A éliminer selon les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques.

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 : {JJ MMM AAAA}

N°Aph/DIN :

Lot :

Poche 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 x 10⁶ – 6 x 10⁸ 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.
- 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.
- Votre médecin vous donnera une Carte d'Alerte Patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions écrites dessus.
- Montrez toujours la Carte d'Alerte Patient au médecin ou à l'infirmière lorsque vous les voyez ou si vous allez à l'hôpital.
- 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 quel 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.
- **Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)** - une autre 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.

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.

Avertissements et précautions

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

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 inexplicite, 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

- Aucune étude clinique formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 3 ans ayant une LAL à cellules B.
- Kymriah ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour traiter un LDGCB. En effet, Kymriah n'a pas été étudié pour 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

Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines, et n'effectuez pas d'activités nécessitant une vigilance particulière. Kymriah peut provoquer des problèmes tels qu'une altération ou une diminution de la conscience, confusion et des convulsions (crises d'épilepsie) dans les 8 semaines après la perfusion.

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

Ce médicament contient 24,3 à 121,5 mg de sodium par dose. Cela équivaut à 1 à 6% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de 2 g de sodium pour un adulte. Si vous n'avez pas été précédemment exposé au dextran ou au DMSO, vous devrez être surveillé attentivement durant les premières minutes de la perfusion.

3. Comment Kymriah vous sera administré

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

Kymriah contient des cellules sanguines humaines. Votre médecin manipulant Kymriah prendra ainsi les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses.

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. Il y a des situations dans lesquelles Kymriah ne peut être fabriqué avec succès et vous être administré. Dans certains cas, une seconde fabrication de Kymriah peut être tentée.

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 (un type de chimiothérapie 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.

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.
- 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 avez manqué un rendez-vous, appelez votre médecin ou l'hôpital le plus rapidement possible afin de reprendre 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, 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 10 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.
- 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, spasmes/crampes musculaires dus à un taux anormalement bas des sels dans le sang notamment phosphore, calcium, potassium, magnésium
- Taux élevés d'enzymes hépatiques ou créatinine dans le sang qui montrent que votre foie ou vos reins ne fonctionnent pas normalement
- Anxiété, irritabilité
- Battements cardiaques rapides ou irréguliers
- Pression artérielle élevée
- Essoufflement, respiration difficile, respiration rapide, liquide dans les poumons
- Toux
- Douleur abdominale, constipation
- Eruption cutanée
- Difficultés à dormir
- 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
- Eruption 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, magnésium et sodium, une enzyme appelée phosphatase alcaline permettant de détecter une maladie du foie, d-dimères, ferritine sérique ; faible taux de : protéine sanguine appelée albumine, sodium)
- Convulsions, crises d'épilepsie (crises convulsives)
- Mouvements involontaires ou incontrôlables
- Picotements ou engourdissement, difficulté à se déplacer à cause de lésions nerveuses
- Baisse de la vue
- Soif
- Perte de poids
- Névralgies (douleur des nerfs)
- Essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds et des jambes (éventuels symptômes d'une insuffisance cardiaque), 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, inflammation des gencives
- Coloration jaune de la peau et des yeux due à un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang
- Démangeaisons
- Transpiration excessive, sueurs nocturnes
- Douleurs osseuses et au niveau du dos
- Syndrome grippal
- Défaillance de plusieurs organes

Peu fréquent : *pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100*

- 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

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. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez et transportez à une température inférieure à -120°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.

Ce médicament contient des cellules sanguines génétiquement modifiées. Il convient de suivre les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques pour les médicaments non utilisés et les déchets.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kymriah

- La substance active de Kymriah est appelée 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) et du dextran 40 ».

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
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:

Préparation de la poche pour perfusion

La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées. Confirmer à l'avance l'heure de la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation de sorte que Kymriah soit disponible pour la perfusion lorsque le receveur est prêt. Une fois que Kymriah est décongelé et qu'il est à température ambiante (20°C-25°C), il doit être perfusé dans les 30 minutes afin de maintenir la viabilité maximale du produit, en incluant toute interruption au cours de la perfusion.

La poche pour perfusion doit être placée à l'intérieur d'une seconde poche stérile pendant la décongélation pour protéger les embouts de connexion de toute contamination et éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où le sac fuirait. 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 gardée 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 doit uniquement être décongelée après 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 poches 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 lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques.

Administration

La perfusion intraveineuse de Kymriah doit être administrée par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des patients immunodéprimés et préparé à faire face à une réaction anaphylactique. Veillez à ce qu'une dose de tocilizumab par patient et un équipement d'urgence soient disponibles avant la perfusion et au cours de la phase de récupération. Les hôpitaux doivent avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures.

L'identité du patient doit correspondre aux identifiants patient figurant sur la poche à perfuser. Kymriah est réservé à un usage autologue uniquement. Kymriah doit être administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex ne possédant pas de filtre à déleucocytation, au rythme d'environ 10 à 20 mL par minute avec écoulement par gravité. Tout le contenu de la poche pour perfusion doit être perfusé. Une solution pour perfusion de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9%) stérile doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer par la suite. Lorsque le volume complet de Kymriah a été perfusé, la poche pour perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9%) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer Kymriah

Kymriah contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques doivent être respectées.

Tout le matériel ayant été en contact avec Kymriah (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé en tant que déchet potentiellement infectieux en suivant les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques.

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

Kymriah est préparé à partir de sang autologue du patient recueilli par leucaphérèse. Le produit de leucaphérèse du patient et Kymriah peuvent comporter un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de santé manipulant le produit. En conséquence, les professionnels de santé doivent prendre des précautions appropriées (en portant des gants et des lunettes de protection) lors de la manipulation du produit de leucaphérèse ou de tisagenlecleucel, afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.