

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

Yescarta 0,4 – 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites *ex vivo* à l'aide d'un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti-CD19 (ScFv) relié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zêta.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de Yescarta, spécifique à un patient, contient de l'axicabtagene ciloleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (cellules T viables CAR-positives) anti-CD19. Le médicament est conditionné dans une poche de perfusion à usage unique contenant une dispersion de cellules pour perfusion d'une dose cible de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19 par kg de poids corporel (intervalle : $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules T viables CAR-positives anti-CD19 mises en suspension dans une solution de cryopréservation.

Chaque poche de perfusion contient environ 68 mL de dispersion pour perfusion.

Excipients à effet notoire

Chaque poche de Yescarta contient 300 mg de sodium et 3,4 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO). Yescarta peut contenir des quantités résiduelles de gentamicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion claire à opaque, blanche à rouge.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.

Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute (r/r), après au moins deux lignes de traitement systémique.

Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) r/r après au moins trois lignes de traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par Yescarta. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

Posologie

Yescarta est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion. La dose cible est de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives par kg de poids corporel (dans un intervalle de $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg) avec un maximum de 2×10^8 cellules T viables CAR-positives pour les patients d'un poids ≥ 100 kg.

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

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m^2 par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse doit être administrée avant la perfusion de Yescarta. Les jours d'administration recommandés sont les 5^e, 4^e et 3^e jours avant la perfusion de Yescarta.

Prémédication

- L'administration de 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion de Yescarta est recommandée.
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée car elle pourrait altérer l'activité de Yescarta.

Surveillance

- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'effets neurologiques.
- A l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients doivent avoir pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Patients présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC)

Les données cliniques sont limitées chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Yescarta doit être administré par perfusion intraveineuse.

Yescarta ne doit pas être irradié. Il ne faut pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Avant l'administration, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux informations uniques du patient qui figurent sur la poche de perfusion et la cassette de Yescarta.

Administration

- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Le tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion et pendant la période de surveillance. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
- Yescarta est destiné à un usage autologue uniquement, il doit être confirmé que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Yescarta.
- Une fois que la tubulure a été amorcée, la totalité du contenu de la poche de Yescarta doit être perfusée dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, l'administration, l'exposition accidentelle et l'élimination de Yescarta, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la gentamicine (possibles traces résiduelles).

Les contre-indications liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Usage autologue

Yescarta est strictement destiné à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, l'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion et la cassette de Yescarta. Yescarta ne doit pas être administré si les informations figurant sur la poche de perfusion et l'étiquette de la cassette spécifiques au patient ne correspondent pas à l'identité du patient.

Surveillance après la perfusion

Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'événements neurologiques. À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.

Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de SRC ou d'effets indésirables neurologiques. Les signes vitaux et les fonctions organiques doivent être surveillés selon la gravité de l'effet.

Motifs entraînant le report du traitement

En raison des risques associés au traitement par Yescarta, la perfusion doit être reportée si un patient présente l'une des conditions suivantes :

- Effets indésirables graves non résolus (en particulier réactions pulmonaires, réactions cardiaques ou hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies précédentes.
- Infection active non contrôlée.
- Réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease*, GVHD) active.

Tests sérologiques

Un dépistage sérologique du VHB, du VHC et du VIH doit être pratiqué avant de récolter les cellules pour la fabrication de Yescarta (voir rubrique 4.2).

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

Les patients traités par Yescarta ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.

Maladie concomitante

Les patients atteints d'une maladie du SNC active ou présentant une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate(s) sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Lymphome primaire du système nerveux central (SNC)

Aucune donnée sur l'utilisation de Yescarta chez les patients atteints d'un lymphome primaire du SNC n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de Yescarta n'a pas été établi dans cette population.

Syndrome de relargage des cytokines

Presque tous les patients ont présenté, à des degrés divers, un SRC. Des SRC sévères, dont des réactions mettant en jeu le pronostic vital ou fatales, ont été très fréquemment observés avec Yescarta, dans un délai de 1 à 12 jours dans ZUMA-1 et ZUMA-7, et de 1 à 11 jours dans ZUMA-5 (voir rubrique 4.8). Le SRC doit être pris en charge à la discrétion du médecin, en fonction de l'état clinique du patient et conformément à l'algorithme de prise en charge du SRC décrit dans le Tableau 1. Un traitement à base d'inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6) tel que le tocilizumab a été administré pour le SRC modéré à sévère associé à Yescarta.

Au moins 1 dose de tocilizumab par patient doit être sur site et disponible pour administration, avant la perfusion de Yescarta. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées en remplacement du tocilizumab pour prendre en charge un SRC.

Les patients doivent être surveillés quotidiennement au sein de l'établissement de santé qualifié, l'apparition de signes et de symptômes de SRC chez les patients pendant au moins 10 jours après la perfusion. A l'issue des 10 premiers jours après perfusion, il appartient au médecin de définir le suivi approprié pour le patient.

Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes et symptômes de SRC. Des algorithmes de traitements ont été développés pour atténuer certains symptômes de SRC ressentis par les patients traités par Yescarta. Ceux-ci incluent l'utilisation du tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, pour un SRC modéré, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau 1. Les patients qui présentent un SRC de grade ≥ 2 (par exemple, une hypotension ne répondant pas à un remplissage vasculaire ou une hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène) doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Pour les patients présentant un SRC sévère, envisager de réaliser une échocardiographie afin d'évaluer la fonction cardiaque. En cas de SRC sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, envisager un traitement en soins intensifs.

Yescarta ne doit pas être administré à des patients atteints d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire tant que ces événements ne sont pas résolus.

Les SRC ont été associés à des défaillances d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire). En outre, une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes peut survenir dans le cadre d'un SRC. Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque médicalement significatif doivent être pris en charge par des traitements standards de soins d'urgence et des mesures telles qu'une échocardiographie doivent être envisagées.

Le diagnostic de SRC requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection. En cas de neutropénie fébrile, une infection doit être envisagée et traitée avec des antibiotiques à large spectre, une hydratation et des traitements médicaux appropriés.

Il convient de rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) chez les patients atteints de SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.

Yescarta continue à se développer et persiste après l'administration du tocilizumab et des corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge de SRC associé à Yescarta.

Tableau 1 : Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge

Grade du SRC^a	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 1 Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).	Si aucune amélioration après 24 heures, prendre en charge comme un Grade 2.	N/A
Grade 2 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoin en oxygène FiO ₂ < 40 % ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2 ^b .	Administrer le tocilizumab ^c 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de SRC ou en l'absence de réponse à la deuxième ou aux doses suivantes de tocilizumab, envisagez des mesures alternatives de traitement du SRC.	Prendre en charge comme un Grade 3 si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab.
Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène FiO ₂ ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4.	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'effet soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique à celle du Grade 4 (ci-dessous).

Grade du SRC ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. Envisager d'autres immunosuppresseurs en l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave.

N/A = Non applicable

a. Lee et al 2014.

b. Voir le Tableau 2 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.

c. Voir le Résumé des caractéristiques du produit du tocilizumab pour plus de détails.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sévères, également appelés syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été observés très fréquemment chez les patients traités par Yescarta (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant des antécédents de troubles du SNC, tels que des convulsions ou une ischémie vasculaire cérébrale, le risque pourrait être accru. Des cas graves, voire fatals, d'œdème cérébral ont été rapportés chez des patients traités par Yescarta. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables neurologiques (Tableau 2). Les patients doivent être surveillés quotidiennement au sein de l'établissement de santé qualifié au minimum pendant 10 jours après la perfusion, afin de surveiller l'apparition de signes et de symptômes de toxicité neurologique/d'ICANS. A l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il doit être conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou de symptômes de toxicité neurologique/d'ICANS. Les signes vitaux et les fonctions organiques doivent être surveillés selon la gravité de l'effet.

Les patients qui présentent des toxicités neurologiques/ICANS de Grade ≥ 2 doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Un traitement symptomatique en soins intensifs doit être administré en cas de toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. Les effets indésirables de Grade ≥ 2 peuvent être pris en charge selon l'indication clinique par des traitements anticonvulsivants, non-sédatifs pour la prévention des convulsions. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les patients traités par Yescarta ayant des effets indésirables neurologiques. Ceux-ci incluent l'utilisation de tocilizumab (en cas de présence associée d'un SRC) et/ou de corticoïdes, pour des effets indésirables neurologiques modérés, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques/ICANS et recommandations de prise en charge

Détermination du grade	SRC associé	Pas de SRC associé
Grade 2	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures après le début du traitement par tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne reçoit pas déjà un autre corticoïde. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.	Administer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 3	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter l'administration toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.	Administer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 4	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. Administer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours de plus ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. En l'absence d'amélioration, envisager d'administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par voie intraveineuse 3 fois par jour ou un traitement alternatif ^a .	Administer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. En l'absence d'amélioration, envisager d'administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par voie intraveineuse 3 fois par jour ou un traitement alternatif. ^a
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	

^a Le traitement alternatif comprend (mais sans s'y limiter) : anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, IgIV et ATG.

Infections et neutropénie fébrile

Des infections sévères ont été très fréquemment observées avec Yescarta (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection avant, pendant et après la perfusion de Yescarta et être traités en conséquence. Un traitement prophylactique antibactérien doit être administré selon les recommandations locales.

Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après la perfusion de Yescarta (voir rubrique 4.8) et peut être concomitante avec un SRC. En cas de neutropénie fébrile, une infection doit être envisagée et prise en charge avec des antibiotiques à large spectre, un remplissage vasculaire et d'autres traitements symptomatiques, selon l'indication médicale.

Réactivation du VHB

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B. Un dépistage sérologique du VHB, du VHC et du VIH doit être pratiqué avant de récolter les cellules pour la fabrication de Yescarta.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Yescarta. Des cytopénies prolongées de Grade ≥ 3 , de type thrombopénie, neutropénie et anémie, ont été très fréquemment observées après la perfusion de Yescarta. La numération-formule sanguine doit être surveillée après le traitement par Yescarta.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des cellules B, provoquant une hypogammaglobulinémie, peut survenir chez les patients traités par Yescarta. Une hypogammaglobulinémie a été très fréquemment observée chez les patients traités par Yescarta. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement par Yescarta et le patient en cas d'anomalie doit être pris en charge en prenant des précautions contre les infections, en utilisant une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif par immunoglobulines.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion de Yescarta. Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris une anaphylaxie, peuvent se produire en raison du DMSO ou de la gentamicine résiduelle présente dans Yescarta.

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs secondaires malignes peuvent se développer chez les patients traités par Yescarta. Les patients doivent être surveillés tout au long de leur vie pour rechercher des tumeurs malignes secondaires. Si une tumeur maligne secondaire est détectée, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté afin d'obtenir les modalités de prélèvements d'échantillons d'analyse chez le patient.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT, pouvant être sévère, a été occasionnellement observé. Afin de minimiser le risque de SLT, les patients dont le taux d'acide urique est élevé ou dont la charge tumorale est élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou une prophylaxie alternative, avant la perfusion de Yescarta. Les signes et les symptômes du SLT doivent être surveillés et les événements doivent être gérés conformément aux recommandations habituelles.

Maladie n'exprimant pas le CD19

L'expérience de Yescarta chez les patients exposés à un traitement préalable dirigé contre le CD19 est limitée. Yescarta n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie n'exprimant pas le CD19 ayant présenté une rechute suite à un traitement antérieur par anti-CD19.

Les données disponibles chez les patients n'exprimant pas le CD19 (CD19 négatifs) traités par Yescarta sont limitées et il est possible que le bénéfice pour les patients n'exprimant pas le CD19 soit inférieur à celui des patients exprimant le CD19. Les patients avec un statut CD19 négatif par immunohistochimie peuvent encore exprimer le CD19 et il a été montré qu'ils retirent un bénéfice du

traitement par Yescarta. Les bénéfices et les risques potentiels associés au traitement par Yescarta chez les patients n'exprimant pas le CD19 doivent être pris en considération.

Suivi à long terme

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

Excipients (sodium)

Ce médicament contient 300 mg de sodium par poche de perfusion, ce qui équivaut à 15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS fixé à 2 g de sodium par adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Yescarta.

Vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants, pendant ou après un traitement par Yescarta, n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, l'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Yescarta et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement avec Yescarta.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer procéderont à un test de grossesse avant de recevoir le traitement par Yescarta.

Voir le résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie lymphodéplétive pour toute information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent la chimiothérapie lymphodéplétive.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'exposition pour établir des recommandations sur la durée d'utilisation d'une contraception après le traitement par Yescarta.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Yescarta chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si Yescarta est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de Yescarta au fœtus par le placenta n'est pas connu. D'après son mécanisme d'action, si les cellules transduites passent la barrière placentaire, elles peuvent avoir un effet toxique sur le fœtus, y compris une lymphopénie en cellules B. Par conséquent, Yescarta n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être averties des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par Yescarta doit être discutée avec le médecin traitant.

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères traitées par Yescarta doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion de Yescarta dans le lait maternel ou sa transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de Yescarta sur la fertilité. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études effectuées chez l'animal.

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

Yescarta a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison du risque d'événements neurologiques, y compris une altération de l'état mental ou de convulsions, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites dans cette section proviennent d'un total de 397 patients adultes traités par Yescarta dans trois études cliniques pivots multicentriques (ZUMA-1, ZUMA-5 et ZUMA-7) et de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables sont des événements indésirables issus des études cliniques pivots et de l'expérience post-commercialisation évalués médicalement comme étant raisonnablement attribués à l'axicabtagene ciloleucel.

LDGCB, LMPGCB et LDGCB résultant de la transformation d'un lymphome folliculaire, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique

Les données de sécurité provenant de l'étude ZUMA-1 reflètent l'exposition à Yescarta dans une étude de phase 1/2 dans laquelle 108 patients ont reçu des cellules T CAR-positives, sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites proviennent d'une analyse de suivi à 54 mois dans laquelle la durée médiane de suivi réel était de 23,5 mois (intervalle : 0,3 à 68,2 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (93 %), les encéphalopathies (60 %) et les infections (40 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (22 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (15 %), infection bactérienne (6 %), infection virale (6 %), neutropénie fébrile (5 %) et fièvre (5 %).

Les effets indésirables non hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (31 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (19 %), SRC (11 %), infection bactérienne (9 %), délire (6 %), hypertension (6 %), hypotension (6 %), élévation des transaminases (6 %) et infection virale (6 %). Les effets indésirables hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents incluaient : lymphopénie (99 %), leucopénie (96 %), neutropénie (94 %), anémie (65 %) et thrombopénie (56 %).

LDGCB et LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie ou qui y sont réfractaires

Les données de sécurité provenant de l'étude ZUMA-7 reflètent l'exposition à Yescarta dans une étude de phase 3 dans laquelle 170 patients ont reçu des cellules T CAR-positives, sur la base d'une

dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites proviennent d'une analyse dans laquelle la durée médiane de suivi réel était de 23,2 mois (intervalle : 1,5 à 41,3 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (92 %), les encéphalopathies (49 %) et les infections (45 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 54 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : SRC (17 %), encéphalopathie (16 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (8 %), fièvre (6 %) et infection virale (5 %).

Les effets indésirables non hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (19 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (8 %), SRC (6 %) et infections bactériennes (5 %). Les effets indésirables hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents incluaient : lymphopénie (99 %), leucopénie (95 %), neutropénie (94 %), anémie (41 %) et thrombopénie (26 %).

Lymphome folliculaire après au moins trois lignes de traitement systémique

Les données de sécurité provenant de l'étude ZUMA-5 reflètent l'exposition à Yescarta dans une étude de phase 2 dans laquelle 119 patients atteints de LF en rechute/réfractaire ont reçu des cellules T CAR-positives, sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites proviennent d'une analyse de suivi à 24 mois dans laquelle la durée médiane de suivi réel était de 25,9 mois (intervalle : 0,3 à 44,3 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (77 %), les infections (59 %) et les encéphalopathies (47 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (16 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (12 %), SRC (12 %) et infection bactérienne (5 %).

Les effets indésirables non hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (14 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (11 %), SRC (6 %) et infection bactérienne (5 %). Les effets indésirables hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents incluaient : lymphopénie (99 %), leucopénie (94 %), neutropénie (92 %), thrombopénie (34 %) et anémie (33 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été identifiés chez des patients exposés à Yescarta dans ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) et ZUMA-7 (n = 170) et rapportés après commercialisation. Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Yescarta*

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	Très fréquent	Infections à pathogène non spécifié Infection virale Infection bactérienne
	Fréquent	Infection fongique

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie fébrile [#] Neutropénie [#] Lymphopénie [#] Leucopénie [#] Anémie [#] Thrombopénie [#]
	Fréquent	Coagulopathie ^a
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines Immunoglobulines diminuées ^b
	Fréquent	Hypersensibilité
	Peu fréquent	Lymphohistiocytose hémophagocytaire ^{**}
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Hyponatrémie [#] Hypophosphatémie [#] Hyperuricémie ^{#***} Hyperglycémie [#] Diminution de l'appétit ^c
	Fréquent	Hypokaliémie [#] Hypocalcémie [#] Hypoalbuminémie [#] Déshydratation ^d Perte de poids
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Délire ^e Insomnie
	Fréquent	Anxiété Troubles affectifs
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Encéphalopathie ^g Tremblements ^h Céphalée ⁱ Sensation vertigineuse ⁱ
	Fréquent	Ataxie ^k Convulsions, y compris crise d'épilepsie Hémiplégie Paralysie faciale ^l Neuropathie périphérique ^m Myoclonie
	Peu fréquent	Quadriplégie Œdème de la moelle épinière Myélite Dyscalculie
Affections cardiaques		
	Très fréquent	Tachycardie ⁿ Arythmie ^o
	Fréquent	Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque ^p
Affections vasculaires		
	Très fréquent	Hypotension ^q Hypertension
	Fréquent	Thrombose ^r
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
	Très fréquent	Toux ^s
	Fréquent	Insuffisance respiratoire ^t Hypoxie ^u Épanchement pleural Œdème pulmonaire Dyspnée ^v Inflammation nasale ^w
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Vomissement Diarrhée ^x Constipation Douleur abdominale ^y Nausée
	Fréquent	Dysphagie ^{****} Bouche sèche ^z
Affections hépatobiliaires		
	Très fréquent	Élévation des transaminases ^{aa}
	Fréquent	Hyperbilirubinémie ^{bb}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Rash ^{cc}
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Dysfonction motrice ^{dd} Douleur musculosquelettique ^{ee}
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Insuffisance rénale ^{ff}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fièvre ^{gg} Œdème ^{hh} Fatigue ⁱⁱ Frissons
	Fréquent	Douleur
	Peu fréquent	Syndrome de défaillance multiviscérale
Affections oculaires		
	Fréquent	Troubles visuels ^{jj}

* Les effets indésirables ont été identifiés à partir d'une analyse combinée de 397 patients adultes traités par Yescarta dans ZUMA-1, ZUMA-5 et ZUMA-7 et de l'expérience post-commercialisation.

** La lymphohistiocytose hémophagocytaire a été rapportée dans le cadre d'un SRC.

*** L'hyperuricémie a été identifiée à partir d'une analyse combinée de 227 patients adultes traités par Yescarta dans ZUMA-1 et ZUMA-5.

**** La dysphagie a été rapportée dans le contexte d'une toxicité neurologique et d'une encéphalopathie.

Fréquence basée sur une anomalie biologique de Grade ≥ 3 .

- a. La coagulopathie inclut coagulopathie, fibrinogène sanguin diminué, fibrinogène sanguin augmenté, coagulation intravasculaire disséminée, hypofibrinogénémie, INR augmenté, prothrombine diminuée, TP allongé
- b. Les immunoglobulines diminuées incluent immunoglobulines G sanguines diminuées, hypogammaglobulinémie
- c. La diminution de l'appétit inclut appétit diminué, hypophagie
- d. La déshydratation inclut déshydratation, hypovolémie
- e. Le délire inclut délire, agitation, idée délirante, désorientation, hallucination, impatiences
- f. Les troubles affectifs incluent comportement impulsif, humeur modifiée, dépression, attaque de panique
- g. L'encéphalopathie inclut encéphalopathie, agraphie, état modifié de conscience, amnésie, aphasie, aphonie, apraxie, trouble cognitif, état confusionnel, diminution du niveau de conscience, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgraphie, dyskinésie, dyspraxie, hypersomnie, syndrome de neurotoxicité liée aux cellules effectrices de l'immunité, léthargie, leucoencéphalopathie, perte de conscience, atteinte de la mémoire, détérioration mentale, modifications de l'état mental, encéphalopathie métabolique, neurotoxicité, élocution lente, somnolence, trouble de la parole, stupeur, encéphalopathie toxique
- h. Le tremblement inclut tremblement, titubation de la tête
- i. Les céphalées incluent céphalées, gêne de la tête, céphalée de tension
- j. Les sensations vertigineuses incluent sensations vertigineuses, sensation vertigineuse posturale, syncope, vertige

- k. L'ataxie inclut ataxie, trouble de l'équilibre, troubles de la marche
- l. La paralysie faciale inclut paralysie faciale, parésie faciale
- m. La neuropathie périphérique inclut neuropathie périphérique, allodynie, radiculopathie cervicale, hyperesthésie, hypoesthésie, radiculopathie lombaire, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive, paralysie du nerf sciatique poplitée externe
- n. La tachycardie inclut tachycardie, syndrome de tachycardie en posture orthostatique, tachycardie sinusale
- o. L'arythmie inclut arythmie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, bloc de branche droit, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, extrasystoles, fréquence cardiaque augmentée, fréquence cardiaque irrégulière, bradycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire
- p. L'insuffisance cardiaque inclut insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche aiguë, fraction d'éjection diminuée, cardiomyopathie provoquée par le stress
- q. L'hypotension inclut hypotension, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypotension diastolique, hypoperfusion, hypotension orthostatique
- r. La thrombose inclut thrombose, thrombose de la veine axillaire, thrombose de veine brachio-céphalique, thrombose veineuse profonde, occlusion de dispositif, embolie, thrombose de la veine jugulaire, embolie artérielle périphérique, ischémie périphérique, embolie pulmonaire, thrombose de la veine splénique, thrombose dans le dispositif
- s. La toux inclut toux, toux productive, syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures
- t. L'insuffisance respiratoire inclut insuffisance respiratoire, insuffisance respiratoire aiguë
- u. L'hypoxie inclut hypoxie, saturation en oxygène diminuée
- v. La dyspnée inclut dyspnée, dyspnée d'effort
- w. L'inflammation nasale inclut rhinite allergique, rhinorrhée
- x. La diarrhée inclut diarrhée, colite, entérite
- y. La douleur abdominale inclut douleur abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, dyspepsie, gêne épigastrique
- z. La bouche sèche inclut bouche sèche, lèvres sèches
- aa. L'élévation des transaminases inclut élévation des transaminases, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, hypertransaminasémie
- bb. L'hyperbilirubinémie augmentée inclut hyperbilirubinémie, bilirubine sanguine augmentée
- cc. Le rash inclut rash, rash au site d'application, dermatite, dermatite allergique, dermite bulleuse, érythème, prurit, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, urticaire
- dd. La dysfonction motrice inclut dysfonction motrice, contractions musculaires involontaires, rigidité musculaire, contractures musculaires, spasticité musculaire, claquage de muscle, tension musculaire, contractions musculaires, faiblesse musculaire
- ee. La douleur musculosquelettique inclut douleur musculosquelettique, arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur du flanc, douleur inguinale, douleur musculosquelettique du thorax, myalgie, cervicalgie, arthrose, extrémités douloureuses
- ff. L'insuffisance rénale inclut insuffisance rénale aiguë, créatinine sanguine augmentée, insuffisance rénale
- gg. La fièvre inclut hyperthermie, fièvre
- hh. L'œdème inclut œdème, œdème de la face, œdème généralisé, œdème localisé, œdème génital, œdème périphérique, gonflement périphérique, gonflement
- ii. La fatigue inclut fatigue, asthénie, diminution de l'activité, malaise
- jj. Les défauts visuels incluent défauts visuels, hémianopsie, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle

Description d'effets indésirables d'intérêt

Syndrome de relargage des cytokines

Dans ZUMA-1 et ZUMA-7, un SRC est survenu chez 92 % des patients. Huit pour cent (8 %) des patients ont présenté un SRC de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 3 jours (intervalle : 1 à 12 jours) et la durée médiane était de 7 jours (intervalle : 2 à 58 jours). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (99 %) des patients ont eu une résolution de leur SRC. Aucun SRC n'a été rapporté par les patients ayant reçu le traitement standard dans ZUMA-7.

Dans ZUMA-5, un SRC est survenu chez 77 % des patients. Six pour cent (6 %) des patients ont présenté un SRC de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 4 jours (intervalle : 1 à 11 jours) et la durée médiane était de 6 jours (intervalle : 1 à 27 jours). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (99 %) des patients ont eu une résolution de leur SRC.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) pouvant être associés au SRC incluaient la fièvre (89 %), l'hypotension (50 %), la tachycardie (47 %), les frissons (30 %) et l'hypoxie (24 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au SRC incluaient : fièvre (12 %), hypotension (5 %), hypoxie (3 %), arythmie (3 %), insuffisance cardiaque (2 %), fatigue (2 %), céphalée (2 %),

tachycardie (2 %), arrêt cardiaque (1 %), dyspnée (1 %) et tachypnée (1 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques

Dans ZUMA-1 et ZUMA-7, les effets indésirables neurologiques sont survenus chez 63 % des patients. Vingt-cinq pour cent (25 %) des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Des toxicités neurologiques sont survenues dans les 7 premiers jours de la perfusion pour 75 % des patients. Le délai médian de survenue était de 6 jours (intervalle : 1 à 133 jours). La durée médiane était de 10 jours et une résolution est survenue dans les 3 semaines pour 66 % des patients après la perfusion.

Dans ZUMA-5, des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 57 % des patients. Seize pour cent (16 %) des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital). Des toxicités neurologiques sont survenues dans les 7 premiers jours de la perfusion pour 65 % des patients. Le délai médian de survenue était de 7 jours (intervalle : 1 à 177 jours). La durée médiane était de 14 jours, et une résolution est survenue dans les 3 semaines pour 60 % des patients après la perfusion.

Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents (≥ 5 %) incluaient : encéphalopathie (51 %), tremblements (28 %) et délire (14 %). Les effets indésirables neurologiques graves rapportés chez des patients incluaient encéphalopathie (18 %), tremblements (2 %), délire (2 %), hémiparésie (1 %) et convulsion (1 %). Dans ZUMA-7, une encéphalopathie et des tremblements ont été rapportés respectivement chez 49 % et 25 % des patients traités par Yescarta, contre 8 % et 1 % des patients ayant reçu le traitement standard.

D'autres effets indésirables neurologiques ont été rapportés moins fréquemment dans les essais cliniques et incluaient : dysphagie (3 %), myélite (0,2 %) et quadriplégie (0,2 %).

Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile a été observée chez 10 % des patients après la perfusion de Yescarta. Des infections sont survenues chez 48 % des patients. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatales) sont survenues chez 19 % des patients. Des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales de Grade ≥ 3 sont survenues chez 12 %, 6 % et 5 % des patients, respectivement. Le principal site d'infection par des agents pathogènes non spécifiés était l'appareil respiratoire. Dans ZUMA-7, une neutropénie fébrile et une infection virale ont été rapportées respectivement chez 2 % et 16 % des patients traités par Yescarta, contre 27 % et 5 % des patients ayant reçu le traitement standard. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Des neutropénies (notamment la neutropénie fébrile), des anémies et des thrombopénies de Grade ≥ 3 sont survenues chez 68 %, 31 % et 23 % des patients, respectivement. Des neutropénies, thrombopénies et anémies prolongées (toujours présentes 30 jours après la perfusion ou une survenue après le jour 30) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 26 %, 12 % et 6 % des patients, respectivement. Dans l'étude ZUMA-1, au moment de l'analyse de suivi à 24 mois, des neutropénies, thrombopénies et anémies de Grade ≥ 3 présentes après le jour 93 sont survenues chez 11 %, 7 % et 3 % des patients, respectivement. Dans ZUMA-7, une neutropénie de Grade ≥ 3 et une thrombopénie ont été rapportées respectivement chez 94 % et 26 % des patients traités par Yescarta, contre 51 % et 63 % des patients ayant reçu le traitement standard. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez 15 % des patients traités par Yescarta. En cumul, 36 (33 %) sur 108 patients de ZUMA-1 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse à 54 mois, 28 (16 %) des 170 patients de ZUMA-7 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse à 23,2 mois et 33 (28 %) sur 119 patients de ZUMA-5 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse de suivi à 24 mois. Dans ZUMA-7, des immunoglobulines diminuées ont été rapportées chez 11 % des patients traités par Yescarta, contre 1 % des patients ayant reçu le traitement standard. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Yescarta a été évaluée au moyen d'un dosage immuno-enzymatique (test ELISA) pour détecter les anticorps fixant le FMC63, l'anticorps d'origine du CAR anti-CD19. Onze sur 278 patients (4 %) ont eu un résultat positif pour les anticorps anti-FMC63 avant d'être traités par Yescarta dans ZUMA-1 et ZUMA-7, et 1 patient (1 %) de l'étude ZUMA-7 qui avait eu un résultat préliminaire négatif au test avant le traitement, a eu un résultat positif au test après le traitement, par dépistage ELISA. Les résultats d'un test cellulaire de confirmation, s'appuyant sur la partie extracellulaire correctement repliée et exprimée de CAR (ScFv, charnière et espaceur) ont démontré que tous les patients traités par Yescarta ayant eu un résultat positif au dépistage ELISA étaient négatifs aux anticorps à tous les points d'évaluation testés. Il n'existe aucune donnée probante indiquant que la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance de Yescarta ou la sécurité ou l'efficacité de Yescarta, ont été altérées chez ces patients. Dans l'étude ZUMA-5, 13 sur 116 patients (11 %) ont eu un résultat positif pour les anticorps dans le test ELISA avant d'être traités par Yescarta, et 2 patients qui étaient négatifs avant le traitement ont eu un résultat positif après le traitement. Les résultats d'un test cellulaire de confirmation ont démontré que tous les patients traités par Yescarta qui avaient eu un résultat positif au test ELISA étaient négatifs aux anticorps, avant, pendant et après le traitement.

Populations particulières

L'expérience avec Yescarta chez les patients ≥ 75 ans est limitée. Globalement, la sécurité et l'efficacité ont été similaires chez les patients ≥ 65 ans et chez les patients < 65 ans traités par Yescarta. Les résultats ont été comparables entre les patients, indépendamment du sexe ou entre un statut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1.

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables rapportés après la commercialisation incluent : crise d'épilepsie (0,3 %), œdème de la moelle épinière et ICANS.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur les signes de surdosage avec Yescarta.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX70

Mécanisme d'action

Yescarta, un produit d'immunothérapie constitué de cellules T autologues génétiquement modifiées, se lie aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, à la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19.

Effets pharmacodynamiques

Après la perfusion de Yescarta, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées en mesurant l'élévation transitoire des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules dans le sang sur un intervalle de 4 semaines. Les taux de cytokines et de chimiokines telles qu'IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ et IL2R α ont été analysés. Un pic d'élévation a été observé au cours des 14 premiers jours après la perfusion et les taux étaient généralement revenus aux valeurs initiales en 28 jours.

Les analyses réalisées pour identifier le lien entre les taux de cytokines et l'incidence du SRC ou des événements neurologiques ont montré que des niveaux plus élevés après la perfusion (pic et ASC à 1 mois) de plusieurs marqueurs de l'immuno-modulation et de la pro-inflammation étaient associés à des effets indésirables neurologiques de Grade ≥ 3 et à un SRC de Grade ≥ 3 dans les études ZUMA-1, ZUMA-7 et ZUMA-5.

En raison de l'effet sur la cible hors tumeur de Yescarta, une période d'aplasie des lymphocytes B est attendue après le traitement. Parmi 73 patients de ZUMA-1 ayant des échantillons évaluables à l'inclusion, 40 % avaient des lymphocytes B détectables ; l'aplasie des lymphocytes B observée chez la majorité des patients à l'inclusion était attribuée à des traitements antérieurs. Après le traitement par Yescarta, la proportion des patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 20 % avaient des lymphocytes B détectables au 3^e mois, et 22 % avaient des lymphocytes B détectables au 6^e mois. Le début de la restauration des lymphocytes B a été d'abord noté au 9^e mois, quand 56 % des patients avaient des lymphocytes B détectables. Cette tendance à la restauration des lymphocytes B s'est poursuivie avec le temps étant donné que 64 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 18^e mois, et 77 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24^e mois. Parmi les 141 patients de l'étude ZUMA-7 ayant des échantillons évaluables à l'inclusion, 57 % avaient des lymphocytes B détectables. Après le traitement par Yescarta, la proportion des patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 38 % avaient des lymphocytes B détectables au 3^e mois, et 41 % avaient des lymphocytes B détectables au 6^e mois. Le début de la restauration des lymphocytes B était apparent au 9^e mois, lorsque 58 % avaient des lymphocytes B détectables. Cette tendance à la restauration des lymphocytes B s'est poursuivie au fil du temps étant donné que 64 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 18^e mois et 84 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24^e mois. Parmi les 113 patients atteints de LF ayant des échantillons évaluables à l'inclusion dans ZUMA-5, 75 % des patients avaient des lymphocytes B détectables. Après le traitement par Yescarta, la proportion des patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 40 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 3^e mois. La restauration des lymphocytes B a été observée au cours du temps, avec 61 % des patients ayant des lymphocytes B détectables au 24^e mois. Les patients n'avaient pas l'obligation d'être suivis après qu'ils aient progressé ; ainsi, la majorité des patients ayant des échantillons évaluables étaient répondeurs.

Efficacité et sécurité cliniques

LDGCB, LMPGCB et LDGCB résultant de la transformation d'un lymphome folliculaire, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique (ZUMA-1)

Un total de 108 patients ont été traités par Yescarta dans une étude de phase 1/2 en ouvert, multicentrique, mono-bras, menée chez des patients atteints de LNH à cellules B agressif r/r. L'efficacité était basée sur 101 patients inclus dans la phase 2, y compris des patients atteints de LDGCB (N = 77), de LMPGCB (N = 8) et de LDGCB histologiquement confirmé résultant d'un lymphome folliculaire (N = 16) d'après la classification de l'OMS de 2008. Le LDGCB dans ZUMA-1 incluait des patients atteints de LDGCB NOS, d'autres sous-types de LDGCB et de LHGCB d'après la classification de l'OMS de 2016. Quarante-sept patients étaient évaluable pour le statut MYC, BCL-2, et BCL-6. Trente patients présentaient un LDGCB double expresseur (surexpression des protéines MYC et BCL-2) ; 5 patients étaient atteints d'un LHGCB avec réarrangement des gènes MYC, BCL-2 ou BCL-6 (double et triple hit) ; 2 patients étaient atteints d'un LHGCB non précisé. Soixante-six patients étaient évaluable pour la détermination des cellules d'origine (cellules B germinales [GCB] ou cellules B activées [ABC]). Parmi ces patients, 49 présentaient un type GCB et 17 patients présentaient un type ABC.

Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans et présentaient une maladie réfractaire, définie comme une maladie progressive (MP) ou une maladie stable (MS) comme meilleure réponse à la dernière ligne de traitement, ou présentant une progression de la maladie au cours des 12 derniers mois après une greffe de cellules souches (GCS) autologue. Les patients qui étaient réfractaires à la chimiothérapie ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique étaient généralement inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur par des anticorps anti-CD20 et un protocole de chimiothérapie à base d'anthracycline. Les patients présentant un lymphome du SNC, ou ayant déjà fait l'objet de greffe de cellules souches (GCS) allogénique ou un traitement antérieur par cellules CAR T anti-CD19 ou un autre traitement à base de cellules T génétiquement modifiées ont été exclus. Les patients ayant des antécédents de troubles du SNC (par exemple convulsions ou ischémie vasculaire cérébrale), une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 50 %, ou une saturation en oxygène en air ambiant inférieure à 92 %, ou une maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique n'étaient pas éligibles. La durée médiane du suivi était de 63,1 mois (toujours en cours). Un résumé des caractéristiques de la population est fourni dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques de la population pour la phase 2 de l'étude ZUMA-1 (analyse à 12 mois)

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)	Ensemble des patients traités (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Âge (ans)</i>		
Médiane (min ; max)	58 (23 ; 76)	58 (23 ; 76)
≥ 65	23 %	24 %
Sexe masculin	69 %	67 %
<i>Origine ethnique</i>		
Caucasien	85 %	86 %
Asiatique	4 %	3 %
Afro-américain	4 %	4 %
<i>Statut ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Nombre médian de traitements précédents (min ; max)	3 (1 ; 10)	3 (1 ; 10)
Patients atteints d'une maladie réfractaire à ≥ 2 lignes de	77 %	76 %

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)	Ensemble des patients traités (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)
traitement précédentes		
Patients en rechute dans l'année suivant la GCS autologue	20 %	21 %
Patients avec un indice pronostique international de 3/4	46 %	46 %
Patients atteints d'une maladie de stade III/IV	85 %	85 %

Yescarta a été administré en une perfusion unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg après une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide (500 mg/m^2 par voie intraveineuse) et fludarabine (30 mg/m^2 par voie intraveineuse) les 5^e, 4^e et 3^e jours avant Yescarta. Une chimiothérapie en relais entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive n'était pas autorisée. Tous les patients ont été hospitalisés dans le but de surveiller et prendre en charge des effets indésirables survenant pendant au moins 7 jours après la perfusion de Yescarta.

Parmi les 111 patients qui ont eu une leucaphérèse, 101 ont reçu Yescarta. Neuf patients n'ont pas été traités, en raison, principalement, de progression de la maladie ou d'événements indésirables graves après le recrutement et avant l'administration des cellules. Sur les 111 patients, un patient n'a pas reçu le produit en raison d'un problème de fabrication. Le délai médian entre la leucaphérèse et la réception du produit fini était de 17 jours (intervalle : 14 à 51 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion était de 24 jours (intervalle : 16 à 73 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. La population en ITT était définie comme l'ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse, et la population en mITT comme par l'ensemble des patients ayant reçu Yescarta.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO). Les critères d'évaluation secondaires incluaient la durée de la réponse (DDR), la survie globale (SG) et la sévérité des événements indésirables. Le TRO devait être testé chez les 92 premiers patients traités, et être significativement plus élevé que le taux pré-spécifié de 20% ($P < 0,0001$).

Dans l'analyse préliminaire, basée sur la population mITT (suivi minimum de 6 mois), le TRO était de 72 % et le taux de réponse complète (RC) de 51 %, selon le comité d'évaluation indépendant. Dans l'analyse de suivi à 12 mois (Tableau 5), le TRO était de 72 % et le taux de RC était de 51 %. Le délai de réponse médian était de 1,0 mois (intervalle : 0,8 à 6,3 mois). La DDR a été plus longue chez les patients ayant obtenu une RC comparée aux patients dont la meilleure réponse était une réponse partielle (RP). Parmi les 52 patients ayant obtenu une RC, 7 patients présentaient une MS et 9 une RP lors de la première évaluation de leur tumeur, secondairement transformée en une RC jusqu'à 6,5 mois au plus tard. Les TRO pour le LMPGCB et le LDGCB résultant de la transformation d'un lymphome folliculaire étaient tous les deux de 88 %. Les taux de RC étaient de 75 % et de 56 %, respectivement. Parmi les 111 patients de la population en ITT, le TRO était de 66 % et le taux de RC était de 47 %. Les autres résultats étaient en accord avec ceux observés dans la population en mITT.

Dans l'analyse de suivi à 24 mois, basée sur la population mITT (résultats issus d'un comité d'évaluation indépendant), le TRO et le taux de RC ont été de 74 % et 54 %, respectivement. Le délai de réponse médian était de 1,0 mois (intervalle : 0,8 à 12,2 mois). La DDR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC comparée aux patients dont la meilleure réponse était une RP (Tableau 5). Parmi les 55 patients ayant obtenu une RC, 7 patients présentaient une MS et 10 une RP lors de la première évaluation de leur tumeur, secondairement transformée en une RC jusqu'à 12 mois au plus tard après la perfusion de Yescarta. La durée médiane de réponse et la survie globale médiane n'ont pas été atteintes (Tableau 5). Dans l'analyse à 36 mois (durée médiane du suivi dans l'étude de 39,1 mois), la SG médiane était de 25,8 mois avec 47 patients (47%*) toujours en vie. Dans l'analyse à 48 mois (durée médiane du suivi dans l'étude de 51,1 mois), la SG médiane était de 25,8 mois avec 43 patients (44%*) toujours en vie. Dans une analyse à 60 mois (durée médiane du suivi dans l'étude de 63,1 mois), la SG médiane était de 25,8 mois avec 42 patients (43 %*) toujours en vie.

*Les estimations de Kaplan-Meier des taux de SG à 3 ans, 4 ans et 5 ans étaient de 47 %, de 44 % et de 43 % respectivement.

Dans la phase 1 de ZUMA-1, 7 patients ont été traités. Cinq patients ont répondu, dont 4 RC. Lors de l'analyse de suivi à 12 mois, 3 patients étaient toujours en RC 24 mois après la perfusion de Yescarta. Lors de l'analyse de suivi à 24 mois, ces 3 patients étaient toujours en RC 30 à 35 mois après la perfusion de Yescarta.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité pour la phase 2 de l'étude ZUMA-1

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)		Ensemble des patients traités (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)	
	Analyse à 12 mois	Analyse à 24 mois	Analyse à 12 mois	Analyse à 24 mois
TRO (%) [IC à 95 %]	66 (56 ; 75)	68 (58 ; 76)	72 (62 ; 81)	74 (65 ; 82)
RC (%)	47	50	51	54
Durée de la réponse ^a , médiane (intervalle) en mois	14,0 (0,0 ; 17,3)	NE (0,0 ; 29,5)	14,0 (0,0 ; 17,3)	NE (0,0 ; 29,5)
Durée de la réponse ^a , RC, médiane (intervalle) en mois	NE (0,4 ; 17,3)	NE (0,4 ; 29,5)	NE (0,4 ; 17,3)	NE (0,4 ; 29,5)
Survie globale, médiane (mois) [IC à 95 %]	17,4 (11,6 ; NE)	17,4 (11,6 ; NE)	NE (12,8 ; NE)	NE (12,8 ; NE)
SG à 6 mois (%) [IC à 95 %]	81,1 (72,5 ; 87,2)	81,1 (72,5 ; 87,2)	79,2 (69,9 ; 85,9)	79,2 (69,9 ; 85,9)
SG à 9 mois (%) [IC à 95 %]	69,4 (59,9 ; 77,0)	69,4 (59,9 ; 77,0)	69,3 (59,3 ; 77,3)	69,3 (59,3 ; 77,3)
SG à 12 mois (%) [IC à 95 %]	59,3 (49,6 ; 67,8)	59,5 (49,7 ; 67,9)	60,4 (50,2 ; 69,2)	60,4 (50,2 ; 69,2)
SG à 24 mois (%) [IC à 95 %]	Non applicable	47,7 (38,2 ; 56,7)	Non applicable	50,5 (40,4 ; 59,7)

NE= non évaluable (non atteint)

a La durée de la réponse a été censurée au moment de la GCS pour les patients ayant reçu une GCS alors qu'ils continuaient à répondre

Note : Dans l'analyse à 12 mois la durée médiane du suivi était de 15,1 mois. Dans l'analyse à 24 mois, la durée médiane du suivi était de 27,1 mois. La SG se rapporte à la durée allant de la date de la leucaphérèse (ITT) ou de la perfusion de Yescarta (mITT) jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause.

SCHOLAR-1

Une analyse rétrospective des données poolées de patients atteints de LNH réfractaire agressif (N = 636) a été réalisée (Crump *et al.*, 2017) afin de valider le taux de réponse du contrôle pré spécifié de 20 % et apporter un contexte historique pour l'interprétation des résultats de ZUMA-1. Cette analyse a inclus des patients qui n'avaient pas répondu à leur dernière ligne de traitement (MS ou MP) ou qui avaient rechuté dans les 12 mois suivant une GCS autologues. La réponse et la survie après traitement standard actuels ont été évaluées. Le TRO était de 26 % [IC à 95 % (21, 31)] et le taux de RC était de 7 % [IC à 95 % (3, 15)], avec une SG médiane de 6,3 mois.

LDGCB et LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie ou qui y sont réfractaires (ZUMA-7)

L'efficacité et la sécurité de Yescarta chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (LDGCB r/r) ont été démontrées dans une étude de phase 3 randomisée, en ouvert et multicentrique (ZUMA-7). La plupart des patients inclus avaient reçu un diagnostic de sous-types de LDGCB et de LHGCB d'après la classification de l'OMS de 2016 et tous les patients avaient reçu une chimiothérapie de première ligne à base de rituximab et d'anthracycline. Au total, 359 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir une perfusion unique de Yescarta ou recevoir le traitement standard (défini par 2 à 3 cycles de chimio-immunothérapie recommandée [R-ICE, R-DHAP ou R-DHAX, R-ESHAP ou R-GDP] suivie par un traitement à haute dose [THD] et une GCS autologue chez ceux ayant obtenu une réponse de la maladie). La randomisation a été stratifiée selon la réponse au traitement de première ligne (réfractaire primaire vs rechute ≤ 6 mois vs rechute > 6 et ≤ 12 mois du traitement de première ligne) et l'index pronostique international (IPI) ajusté à l'âge après un traitement de deuxième ligne (0 à 1 vs 2 à 3) évalué lors de la

phase de sélection. L'étude a exclu les précédents traitements par une GCS autologue, les cellules malignes détectables dans le liquide céphalorachidien ou les métastases cérébrales, un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 et tout antécédent de lymphome du système nerveux central. Les patients présentant des infections actives ou graves ont été exclus, toutefois les patients présentant une infection des voies urinaires simple et une pharyngite bactérienne non compliquée ont été autorisés s'ils répondaient à un traitement actif.

Après une chimiothérapie lymphodéplétive, Yescarta a été administré en une perfusion unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti CD19/kg (dose maximale : 2×10^8 cellules). La chimiothérapie lymphodéplétive consistait en 500 mg/m^2 de cyclophosphamide par voie intraveineuse et de 30 mg/m^2 de fludarabine par voie intraveineuse, tous deux administrés les 5^e, 4^e et 3^e jours avant Yescarta. Le traitement d'attente non modificateur de la maladie et limité aux corticostéroïdes pouvait être administré entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive chez les patients ayant une charge tumorale élevée lors de la sélection.

Dans la population globale de l'étude, l'âge médian était de 59 ans (intervalle : 21 à 81 ans) ; 66 % étaient de sexe masculin et 83 % étaient blancs. Soixante-quatorze pour cent des patients étaient atteints de LBCL réfractaire primaire et 26 % des patients étaient en rechute dans les 12 mois du traitement de première ligne. Les patients avaient un score IPI ajusté selon l'âge après un traitement de deuxième ligne de 0-1 (55 %) ou de 2-3 (45 %) et un indice de performance ECOG de 0 (54 %) ou de 1 (46 %). La durée médiane de l'étude était de 24,9 mois.

Les patients des bras Yescarta et traitement standard ont été classés comme LDGCB NOS/sans autre classification possible (126 patients et 120 patients, respectivement) ; LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire (19 patients et 27 patients, respectivement) ; LHGCB avec des réarrangements de *MYC*, *BCL2*, et/ou *BCL6* (double et triple « hit ») (31 patients et 25 patients, respectivement) ou LHGCB NOS, (1 patient dans le bras de traitement standard) ; les patients restants étaient classés comme non confirmé, manquant ou autre.

Sur les 180 patients randomisés à recevoir Yescarta, 178 ont fait l'objet d'une leucaphérèse et 170 ont été traités par Yescarta. Parmi les patients traités, 60 (33 %) ont reçu le traitement d'attente avec des corticostéroïdes. Il n'y a eu aucun échec de fabrication. Huit patients (4 %) n'ont pas été traités après la leucaphérèse, principalement en raison de la progression de la maladie, d'événements indésirables graves ou du décès. Le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 13 jours (intervalle : 10 à 24 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de Yescarta était de 26 jours (intervalle : 16 à 52 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Les 170 patients qui ont reçu Yescarta ont tous été surveillés dans un établissement de santé pendant au moins 7 jours. Sur les 179 patients randomisés à recevoir le traitement standard, 36 % ont reçu THD-GSC autologue et 56 % des patients ont reçu une immunothérapie cellulaire après une absence de réponse ou une rechute après la randomisation au traitement standard.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans événement (SSE) déterminée par un examen centralisé en aveugle. Le résumé des résultats d'efficacité dans la population globale est présenté dans le Tableau 6 et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSE est présentée en Figure 1. La SSE à 24 mois était de 40,5 % [IC à 95 % : 33,2 ; 47,7] dans le bras Yescarta et 16,3 % [IC à 95 % : 11,1 ; 22,2] dans le bras de traitement standard. La survie sans progression (SSP) médiane dans le bras Yescarta était de 14,7 mois (IC à 95 % : 5,4 ; NE) par rapport à 3,7 mois (IC à 95 % : 2,9 ; 5,3) dans le bras de traitement standard (HR : 0,490 [IC à 95 % : 0,368 ; 0,652]). Une efficacité constante a été observée dans les sous-groupes d'intérêt, notamment la réponse au traitement de première ligne, le score IPI ajusté selon l'âge après un traitement de deuxième ligne, l'indice de performance ECOG, l'âge, le statut à double expression du lymphome et le sous-type de LHGCB. Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie au moment de l'analyse principale de la SSE, les données de survie globale n'étaient pas matures. Parmi les patients atteints de LHGCB déterminé par le laboratoire central, une amélioration de la SSE a été démontrée avec Yescarta par rapport au traitement standard (HR : 0,285 [IC à 95 % : 0,137 ; 0,594]). Le TRO était de 81 % (IC à 95 % : 62,5 %, 92,5 %) et le taux de RC était de 68 % (IC

à 95 % : 48,6 %, 83,3 %) chez les patients traités par Yescarta par rapport à 42 % (IC à 95 % : 23,4 %, 63,1 %) et 23 % (IC à 95 % : 9,0 %, 43,6%) respectivement dans le bras de traitement standard.

Tableau 6. Résumé des résultats d'efficacité de l'étude ZUMA-7 (analyse principale)

	Yescarta N = 180	Traitement standard N = 179
Survie sans événement		
Nombre d'événements (%)	108 (60)	144 (80)
Médiane, mois [IC à 95%] ^a	8,3 [4,5 ; 15,8]	2,0 [1,6 ; 2,8]
Hazard ratio stratifié [IC à 95 %]	0,398 [0,308 ; 0,514]	
Valeur p du log-rank stratifiée	< 0,0001	
Taux de réponse objective (%) [IC à 95 %]	83 [77,1 ; 88,5]	50 [42,7 ; 57,8]
Odds ratio [IC à 95 %]	5,31 [3,08 ; 8,90]	
Valeur p du test CMH stratifiée	< 0,0001	
Taux de réponse complète (%)	65 [57,6 ; 71,9]	32 [25,6 ; 39,8]
Taux de réponse partielle (%)	18 [13,0 ; 24,8]	18 [12,6 ; 24,3]

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable ; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement dans l'étude ZUMA-7

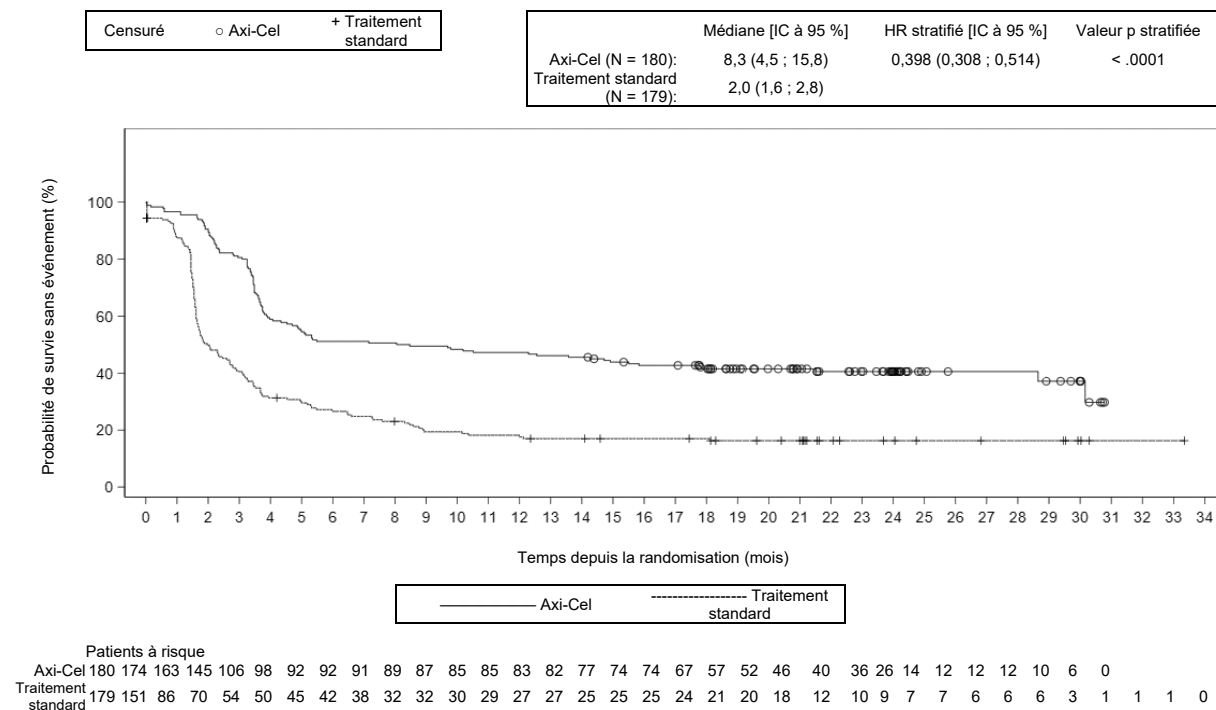
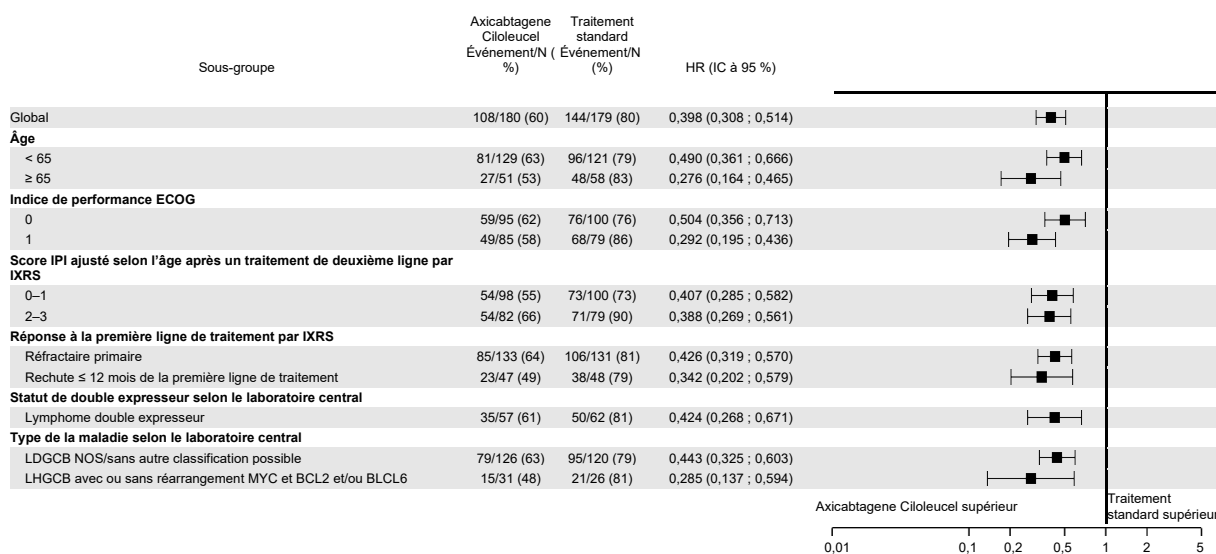


Figure 2. Forest Plot de la survie sans événement dans des sous-groupes d'intérêt de l'étude ZUMA-7



IC, intervalle de confiance ; IxRS, système de réponse vocale/en ligne interactif.

Le type de maladie a été confirmé par le laboratoire central chez 303 des 359 patients, les patients restants ont été classés par le laboratoire central comme non confirmés, manquants ou autres.

LF en rechute ou réfractaire après au moins trois lignes de traitement systémique (ZUMA-5)

L'efficacité et la sécurité de Yescarta chez les patients adultes atteints de LF ont été évaluées dans une étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, mono-bras chez des patients atteints de LF r/r d'après la classification de l'OMS de 2016.

Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans et présentaient une maladie réfractaire après au moins deux lignes de traitement précédentes. Le traitement précédent doit avoir inclus un anticorps monoclonal anti-CD20 associé à un agent alkylant (l'anticorps anti-CD20 en monothérapie ne compte pas comme ligne de traitement pour l'éligibilité). Les patients avec une maladie stable (MS) (sans rechute) > 1 an après la fin du dernier traitement n'ont pas été considérés comme éligibles. Les patients présentant un lymphome du SNC, ou ayant déjà fait l'objet de greffe de cellules souches (GCS) allogénique ou ayant reçu un traitement antérieur par cellules CAR T anti-CD19 ou un autre traitement à base de cellules T génétiquement modifiées ont été exclus. Les patients ayant des antécédents de troubles du SNC (par exemple convulsions ou ischémie vasculaire cérébrale), une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50 %, ou une saturation en oxygène en air ambiant inférieure à 92 %, ou une maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique n'étaient pas éligibles. L'étude excluait les patients présentant des infections actives ou graves et les patients atteints de LF de Grade 3b. La durée médiane de suivi réel était de 25,9 mois (intervalle : 0,3 à 44,3 mois, toujours en cours). Un résumé des caractéristiques de la population est fourni dans le Tableau 7.

Au moment de l'analyse principale, un total de 122 patients atteints de LF avaient été inclus (c'est-à-dire ayant eu une leucaphérèse), dont 75 patients qui avaient reçu au moins trois lignes de traitement précédentes. Au cours de la période comprise entre la date de clôture des données de l'analyse principale et la date de clôture des données de l'analyse de suivi à 24 mois, aucun autre patient atteint de LF n'a été inclus ou traité par Yescarta.

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de la population pour les patients atteints de LF de l'étude ZUMA-5 (analyse à 24 mois)

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (N = 122)	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse et reçu ≥ 3 lignes de traitement (N = 75*)
<i>Âge (ans)</i>		
Médiane (min ; max)	60 (34 ; 79)	60 (34 ; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Sexe masculin	60 %	63 %
<i>Origine ethnique</i>		
Caucasien	93 %	93 %
Asiatique	2 %	4 %
Afro-américain	2 %	1 %
<i>Statut ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Forte masse tumorale, telle que définie par les critères GELF	52 %	57 %
Nombre médian de traitements précédents (min ; max)	3 (1 ; 10)	4 (3 ; 10)
Patients atteints d'une maladie réfractaire à ≥ 2 lignes de traitement précédentes	30 %	24 %
Patients atteints d'une maladie de stade III/IV	86 %	86 %
Patients ayant eu une greffe de cellules souches autologue	25 %	29 %
Traitement antérieur par un inhibiteur de PI3K	26 %	40 %
Délai de rechute < 24 mois après la première association chimiothérapie et anti-CD20	54 %	51 %

* Tous les patients ayant un diagnostic confirmé localement, y compris 60 patients ayant un diagnostic confirmé de manière centralisée. Nombre de patients ayant eu une leucaphérèse (n = 75) et traités (n = 73).

Yescarta a été administré en une perfusion unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg après une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide (500 mg/m² par voie intraveineuse) et fludarabine (30 mg/m² par voie intraveineuse), tous deux administrés les 5^e, 4^e et 3^e jours avant Yescarta. Tous les patients ont été hospitalisés dans le but de surveiller et prendre en charge des effets indésirables survenant pendant au moins 7 jours après la perfusion de Yescarta. L'administration et la surveillance de Yescarta sont conformes entre les études ZUMA-5 et ZUMA-1.

L'analyse principale a été réalisée lorsqu'au moins 80 patients atteints de LF recrutés consécutivement ont eu un suivi minimum de 12 mois à partir de la première évaluation de la réponse. Le critère d'évaluation principal était le TRO. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de RC, le TRO et la RC chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement précédentes, la DDR, la SG et la SSP et l'incidence des effets indésirables. Trois des 122 patients atteints de LF inclus au moment de l'analyse principale n'ont pas été traités, principalement en raison de l'inéligibilité, de l'obtention d'une RC précédente ou du décès avant le traitement.

Une analyse de suivi à 24 mois a été réalisée, lorsqu'au moins 80 patients atteints de LF avaient un suivi minimum de 24 mois après la perfusion.

Lors de l'analyse de suivi à 24 mois, aucun patient supplémentaire n'a eu de leucaphérèse ni n'a été traité par Yescarta. Aucun échec de fabrication n'est survenu. Le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 12 jours (intervalle : 10 à 37 jours), le délai médian entre la leucaphérèse et la réception du produit fini était de 17 jours (intervalle : 13 à 72 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de Yescarta était de 27 jours (intervalle : 19 à 330 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg.

Au moment de la clôture des données de l'analyse principale, 122 patients atteints de LF avaient été recrutés. Parmi les 75 patients inclus qui avaient reçu au moins trois lignes de traitement précédentes, le TRO était de 91 % et le taux de RC de 77 %.

L'analyse de suivi à 24 mois a été réalisée sur les 122 patients atteints de LF inclus, et 119 de ces patients ont été traités par Yescarta. Parmi les 122 patients atteints de LF inclus, 75 avaient reçu au moins trois lignes de traitement précédentes, ce qui a donné lieu à un TRO de 91 % et un taux de RC de 77 %. Le délai médian de réponse était de 1 mois (intervalle : 0,8 à 3,1 mois), la DDR médiane était de 38,6 mois et la proportion de répondeurs toujours en réponse était de 62 % au 24^e mois. Vingt-neuf des 75 patients atteints de LF qui avaient reçu au moins trois lignes de traitement précédentes ont initialement obtenu une RP, dont 19 ont ensuite obtenu une RC. L'analyse des sous-groupes comprenait le TRO chez les patients réfractaires (88 %), avec un score FLIPI ≥ 3 (94 %), une charge tumorale élevée (91 %), une progression de la maladie dans les 24 mois suivant la première immunothérapie (89 %) et un traitement antérieur par un inhibiteur de PI3K (90 %). Les principaux résultats d'efficacité pour les patients atteints de LF ayant reçu au moins trois lignes de traitement précédentes sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Résumé des résultats d'efficacité pour l'ensemble des patients atteints de LF inclus dans ZUMA-5 ayant reçu au moins trois lignes de traitement précédentes (analyse à 24 mois)

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) N = 75*
TRO ^a (%)	91 %
[IC à 95 %]	(82 ; 96)
RC (%)	77 %
RP (%)	13 %
Durée de la réponse ^b , médiane en mois	38,6
[IC à 95 %]	(24,7 ; NE)
(intervalle)	(0,0 ; 38,6)
Réponse en cours (n)	42
Taux de rémission continue ^b % [IC à 95 %]	
12 mois	79,5 (67,2 ; 87,6)
18 mois	75,5 (62,5 ; 84,6)
24 mois	67,6 (52,7 ; 78,7)

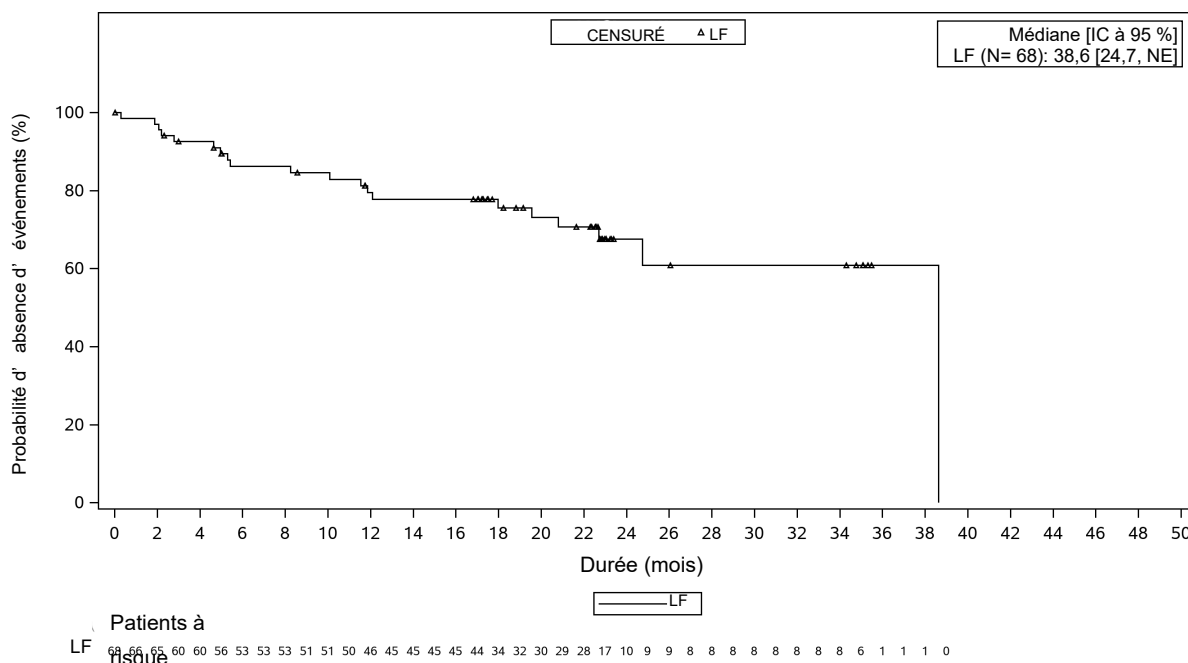
IC, intervalle de confiance ; NE, non évaluable ; TRO, taux de réponse objective ; RC, réponse complète ; RP, réponse partielle.

a. Selon la classification de Lugano du groupe de travail international (Cheson 2014), évalué par le comité indépendant d'examen radiologique.

b. Mesuré à partir de la date de la première réponse objective jusqu'à la date de la progression ou du décès.

* Tous les patients ayant un diagnostic confirmé localement, y compris 60 patients ayant un diagnostic confirmé de manière centralisée. Nombre de patients ayant eu une leucaphérèse (n = 75) et traités (n = 73).

Figure 3 Courbe de Kaplan Meier de la DDR chez l'ensemble des patients ayant eu une leucaphèrese avec une réponse objective (patients atteints de LF ayant reçu au moins trois lignes de traitement précédentes, analyse à 24 mois, comité d'évaluation indépendant)



Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Yescarta contient des cellules T autologues humaines. Les produits résiduels attendus sont des produits de dégradation cellulaire typiques qui résultent des mécanismes normaux de clairance cellulaire. Les cellules CAR T perfusées devraient donc être éliminées avec le temps.

Cinétique cellulaire

Après la perfusion de Yescarta, les cellules CAR T anti-CD19 ont présenté une expansion initiale rapide suivie d'une diminution jusqu'à atteindre des taux proches des taux initiaux en 3 mois. Les pics des cellules CAR T anti-CD19 ont été observés dans les 7 à 14 premiers jours après le jour de la perfusion de Yescarta. L'âge (intervalle : 21 à 80 ans) et le sexe n'ont eu aucun impact significatif sur l'ASC et le pic de Yescarta.

Parmi les patients de l'étude ZUMA-1, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 38,3 cellules/ μ L (intervalle : 0,8 à 1513,7 cellules/ μ L). Ce taux a diminué jusqu'à une médiane de 2,1 cellules/ μ L à 1 mois (intervalle : 0 à 167,4 / μ L) et à une médiane de 0,4 cellules/ μ L à 3 mois (intervalle : 0 à 28,4 cellules/ μ L) après la perfusion de Yescarta. Parmi les patients de l'étude ZUMA-7, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 25,84 cellules/ μ L (intervalle : 0,04 à 1 173,25 cellules/ μ L), et a diminué pour atteindre la valeur initiale chez les patients évaluable en 3 mois (0,35 cellules/ μ L ; intervalle : 0,00 à 28,44 cellules/ μ L) mais était toujours détectable chez 12 des 30 patients évaluable jusqu'à 24 mois après le traitement.

Parmi les patients de l'étude ZUMA-5 atteints de LF, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 37,6 cellules/ μ L (intervalle : 0,5 à 1 415,4 cellules/ μ L). Le délai médian jusqu'au pic des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 8 jours après la perfusion (intervalle : 8 à 371 jours). Au bout de 3 mois, les taux de cellules CAR T anti-CD19 ont diminué jusqu'à atteindre des taux proches des taux initiaux, avec une médiane de 0,3 cellules/ μ L (intervalle : 0 à 15,8 cellules/ μ L).

Parmi les patients de l'étude ZUMA-1, le nombre des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP). Le taux médian du pic des cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs (N = 71) était supérieur de 216 % au taux correspondant chez les non-répondeurs (N = 25) (43,6 cellules/ μ L contre 20,2 cellules / μ L). L'ASC_{jour 0 - 28} médiane chez les patients répondeurs (N = 71) a été supérieure de 253 % à l'ASC_{0 - 28} correspondante chez les non-répondeurs (N = 25) (562,0 jours \times cellules/ μ L contre 222,0 jours \times cellules/ μ L).

Parmi les patients de l'étude ZUMA-7, le nombre de cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP). Le taux médian du pic de cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs (n = 142) était supérieur de 275 % environ au taux correspondant chez les non-répondeurs (n = 20) (28,9 cellules/ μ L contre 10,5 cellules/ μ L). L'ASC_{0 - 28} médiane chez les patients répondeurs (n = 142) a été supérieure de 417 % environ à l'ASC_{0 - 28} correspondante chez les non-répondeurs (n = 20) (292,9 jours \times cellules/ μ L contre 70,1 jours \times cellules/ μ L).

Parmi les patients de l'étude ZUMA-5 atteints de LF, le pic médian des taux de cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs (n = 112) par rapport aux non-répondeurs (n = 5) était de 38,0 cellules/ μ L et 31,3 cellules/ μ L, respectivement. L'ASC_{jour 0-28} médiane chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs était de 454,8 cellules/ μ L•jours et 247,1 cellules/ μ L•jours, respectivement.

Aucune étude n'a été réalisée avec Yescarta chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Yescarta est constitué de cellules T humaines modifiées, et par conséquent il n'existe pas de tests *in vitro* représentatifs, de modèles *ex vivo* ou modèle *in vivo* pour analyser rigoureusement les caractéristiques toxicologiques de ce produit d'origine humaine. De ce fait, les études toxicologiques standards utilisées pour le développement des médicaments n'ont pas été réalisées.

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

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de Yescarta sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cryostor CS10 (contient du DMSO)
Chlorure de sodium
Albumine humaine

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

1 an.

Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) après décongélation complète. Cependant, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation et la durée totale de la perfusion de Yescarta ne doit pas dépasser 30 minutes

6.4 Précautions particulières de conservation

La poche de Yescarta doit être conservée dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de s'assurer que les cellules autologues viables sont disponibles pour être administrées au patient. Ne pas recongeler après la décongélation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle comprenant un tube d'alimentation flexible scellé et deux dispositifs de perfusion, contenant environ 68 ml de dispersion cellulaire.

Chaque poche de cryoconservation est emballée individuellement dans une cassette de transport.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une irradiation peut entraîner l'inactivation du produit.

Des précautions doivent être prises avant la manipulation ou l'administration de ce médicament.

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Yescarta doivent prendre les mesures appropriées (port de gants et de protection oculaire) afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

- Vérifier que l'identité (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette de Yescarta.
- La poche de Yescarta ne doit pas être retirée de la cassette en métal si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois que l'ID du patient a été confirmée, retirer la poche de Yescarta de la cassette en métal.
- Vérifier que les informations du patient qui figurent sur l'étiquette de la cassette en métal correspondent à celles figurant sur l'étiquette de la poche.
- Inspecter la poche pour détecter toute atteinte de l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine (ou contacter Kite immédiatement).

Décongélation

- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche.

- Décongeler Yescarta à environ 37 °C, dans un bain-marie ou à sec, jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules. Si des amas de cellules demeurent visibles, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Yescarta ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion. La décongélation prend 3 à 5 minutes environ.
- Une fois décongelé, Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C). Toutefois, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la décongélation complète.

Administration

- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Le tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion et pendant la période de surveillance. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration de Yescarta.
- Pour usage autologue uniquement.
- Vérifier à nouveau que le numéro d'identification (ID) du patient correspond bien aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Yescarta.
- Amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) avant la perfusion.
- Perfuser la totalité du contenu de la poche de Yescarta dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement la poche pendant la perfusion de Yescarta, pour empêcher la formation d'amas de cellules.
- Une fois que la totalité du contenu de la poche a été perfusée, rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité de Yescarta a été administrée.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle à Yescarta, les directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine doivent être suivies. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés au moyen de désinfectants adaptés.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tout le matériel ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux directives locales relatives au traitement des déchets de matière d'origine humaine.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/18/1299/001

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

Date de première 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 FABRICANT RESPONSABLE 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 FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Californie
CA 90245
États-Unis

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Pays-Bas

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Éléments clés :

Disponibilité du tocilizumab et qualification du centre

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

- S'assurant de l'accès immédiat sur site à une dose de tocilizumab par patient préalablement à la perfusion de Yescarta. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurant que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- S'assurant que les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi intégralement le programme d'éducation.

Programme d'éducation : avant le lancement de Yescarta dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'Autorité nationale compétente sur le contenu et le format du matériel d'éducation.

Programme d'éducation des professionnels de santé

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où Yescarta est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer Yescarta doivent recevoir un document de recommandations afin de :

- faciliter l'identification du SRC et les effets indésirables neurologiques graves ;
- faciliter la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves ;
- garantir une prise en charge adéquate du SRC et des effets indésirables neurologiques graves ;
- faciliter la mise à disposition de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- s'assurer que les effets indésirables sont signalés de manière adéquate et appropriée ;
- s'assurer que des instructions détaillées concernant la procédure de décongélation ont été fournies ;
- avant de traiter tout patient, s'assurer qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient est disponible dans le centre ; dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC sont disponibles sur site.

Programme d'éducation des patients

Pour informer et expliquer aux patients

- les risques de SRC et d'effets indésirables neurologiques graves associés à Yescarta ;
- la nécessité de signaler immédiatement tout symptôme à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité de l'endroit où Yescarta a été administré pendant au moins 4 semaines après la perfusion de Yescarta ;
- la nécessité de porter sur soi en permanence 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 d'évaluer le profil de sécurité, y compris la sécurité à long terme chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes B traités par axicabtagene ciloleucel dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché, le demandeur doit réaliser et soumettre une étude basée sur un registre.	<ul style="list-style-type: none">• Rapports actualisés : rapports de sécurité annuels et rapports intermédiaires à 5 ans• Rapport final des résultats de l'étude : décembre 2038

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (CASSETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yescarta 0,4 - 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion
axicabtagene ciloleucel (cellules T viables CAR+)

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

Cellules T autologues transduites avec un vecteur rétroviral codant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 CD28/CD3-zêta avec une dose cible de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19 /kg.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Cryostor CS10 (contient du DMSO), albumine humaine, chlorure de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Une poche stérile pour perfusion

Contenu : 68 mL environ de dispersion cellulaire.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas irradier.

Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.

NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

STOP. Confirmer l'ID du patient avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux uniquement.

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

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

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ≤ -150 °C.
Ne pas recongeler.

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives locales relatives au traitement des déchets de matière d'origine humaine.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/18/1299/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
ID Kite du patient :
ID supplémentaire du patient :
Nom du patient :
Date de naissance du patient :
SEC :

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

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

POCHE DE PERFUSION

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

Yescarta 0,4 - 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion
axicabtagene ciloleucel (cellules T viables CAR+)
Pour usage intraveineux uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :
ID Kite du patient :
ID supplémentaire du patient :
Nom du patient :
Date de naissance du patient :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Une poche stérile pour perfusion.
Contenu : environ 68 mL de dispersion cellulaire.

6. AUTRE

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

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Yescarta 0,4 - 2×10^8 cellules, dispersion pour perfusion axicabtagene ciloleucel (cellules T viables CAR+)

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

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une Carte d'Alerte Patient. Lisez-la attentivement et suivez les instructions mentionnées.
- Présentez toujours la Carte d'Alerte Patient aux médecins ou aux infirmier/ères lorsque vous les voyez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

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

Yescarta est un médicament de thérapie génique utilisé pour le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) agressifs et de lymphome folliculaire (LF) touchant le tissu lymphatique (un élément du système immunitaire), qui affectent un type de globules blancs appelé les lymphocytes B et d'autres organes de votre corps. Un trop grand nombre de ces globules blancs anormaux s'accumule dans vos tissus et ils provoquent les symptômes que vous présentez.

Le médicament est fabriqué spécialement à votre intention sous forme d'une administration unique préparée à partir de vos propres globules blancs modifiés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Yescarta vous soit administré

Yescarta ne doit jamais vous être administré :

- si vous êtes allergique à l'axicabtagene ciloleucel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous ne pouvez pas recevoir le traitement, appelé chimiothérapie lymphodéplétive, qui réduit le nombre de globules blancs dans votre sang (voir également rubrique 3, Comment Yescarta est-il administré).

Avertissements et précautions

Yescarta est fabriqué à partir de vos propres globules blancs et ne doit être administré qu'à vous (usage autologue).

Avant de recevoir Yescarta, vous devez indiquer à votre médecin si :

- vous avez des problèmes neurologiques (tels que convulsions, accident vasculaire cérébral ou perte de mémoire) ;
- vous avez des problèmes de reins ;
- vous avez un faible taux de cellules sanguines (numération sanguine) ;
- vous avez eu une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois ;
- vous avez des problèmes au niveau du poumon, du cœur ou de la tension artérielle (augmentée ou diminuée) ;
- vous présentez des signes ou des symptômes de réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction se produit lorsque les cellules greffées attaquent votre corps, ce qui provoque des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, une diarrhée et la présence de sang dans les selles.
- vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Si vous êtes atteint(e) d'un lymphome, cela pourrait inclure une fièvre, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes et une perte de poids soudaine.
- vous présentez une infection. L'infection sera traitée avant la perfusion de Yescarta.
- vous présentez une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Yescarta.

Analyses et vérifications

Avant de vous administrer Yescarta, votre médecin :

- vérifiera vos poumons, votre cœur et votre tension artérielle ;
- vérifiera la présence de signes d'infection ; toute infection sera traitée avant de vous administrer Yescarta ;
- vérifiera si votre cancer s'aggrave ;
- vérifiera la présence de signes de réaction du greffon contre l'hôte qui peuvent se produire après une greffe ;
- vérifiera votre sang pour évaluer la présence d'acide urique et la quantité de cellules cancéreuses dans votre sang. Ceci montrera si vous présentez un risque de développer une maladie appelée syndrome de lyse tumorale. Vous recevrez peut-être des médicaments pour aider à prévenir cette maladie.
- vérifiera la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B, l'hépatite C ou du VIH ;
- vérifiera si vous avez reçu une vaccination au cours des 6 semaines précédentes ou si vous prévoyez de vous faire vacciner au cours des prochains mois.

Après avoir reçu Yescarta :

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Frissons, fatigue extrême, faiblesse, vertiges, céphalées, toux, essoufflement ou fréquence cardiaque rapide qui peuvent être des symptômes d'une affection appelée syndrome de relargage des cytokines. Prenez votre température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après le traitement par Yescarta. Si votre température est élevée, consultez votre médecin immédiatement.
- Convulsions, tremblements, difficulté d'élocution ou discours confus, perte de connaissance ou diminution de l'état de conscience, confusion et désorientation, perte de l'équilibre ou de la coordination.
- Fièvre, qui peut être le symptôme d'une infection.

- Fatigue extrême, faiblesse et essoufflement, qui peuvent être les symptômes d'un manque de globules rouges.
- Saignements ou bleus survenant plus facilement, qui peuvent être des symptômes de faibles taux sanguins de cellules appelées les plaquettes.

Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine, étant donné que le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Vous ne devez pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour des greffes.

Si un des éléments ci-dessus s'applique à votre cas (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Yescarta. Votre médecin devra peut-être prendre des précautions particulières dans votre cas pendant votre traitement avec Yescarta.

Dans certains cas, il peut s'avérer impossible de procéder à l'administration de Yescarta comme prévu. Par exemple :

- Si la perfusion de Yescarta a été retardée de plus de 2 semaines après que vous ayez reçu la chimiothérapie préparatoire (appelée chimiothérapie lymphodéplétive), vous êtes susceptible de recevoir une autre chimiothérapie préparatoire (appelée chimiothérapie lymphodéplétive).

Enfants et adolescents

Yescarta ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car Yescarta n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Yescarta

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avant que Yescarta vous soit administré informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire comme des corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec les effets de Yescarta.

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

- au cours des 6 semaines précédant l'administration du cycle court de chimiothérapie (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre corps à recevoir les cellules de Yescarta ;
- pendant le traitement par Yescarta ;
- après le traitement pendant le rétablissement du système immunitaire.

Informez votre médecin si vous devez vous faire vacciner.

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. Ceci est nécessaire parce que les effets de Yescarta chez les femmes enceintes ou qui allaitent sont inconnus, et qu'il pourrait nuire à votre enfant à naître ou à l'enfant allaité.

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte après le traitement par Yescarta, informez votre médecin immédiatement.
- Un test de grossesse devra être effectué avant de commencer le traitement. Yescarta ne peut être administré que si les résultats montrent que vous n'êtes pas enceinte.

Discutez de toute grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Yescarta.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées, ressentir des vertiges ou présenter des tremblements après avoir reçu Yescarta. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines lourdes pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à ce que votre médecin vous indique que vous avez totalement récupéré.

Yescarta contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la gentamicine résiduelle

Ce médicament contient 300 mg de sodium (principal composant du sel de table/de cuisine) dans chaque poche de perfusion. Cela équivaut à 15 % de l'apport journalier maximum recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient du DMSO et de la gentamicine résiduelle qui peuvent provoquer des réactions allergiques sévères.

3. Comment Yescarta est-il administré

Yescarta vous sera toujours administré par un professionnel de santé. Il est administré par un goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine (par voie intraveineuse).

- Comme Yescarta est fabriqué à partir de vos propres globules blancs, vos cellules seront prélevées sur vous afin de préparer votre médicament. Votre médecin vous prélèvera du sang au moyen d'un cathéter placé dans votre veine (une procédure appelée leucaphérèse). Une certaine quantité de vos globules blancs est séparée de votre sang et le reste de votre sang est renvoyé dans votre veine. Cette procédure peut prendre 3 à 6 heures et il peut être nécessaire de la répéter.
- Vos globules blancs sont expédiés pour fabriquer Yescarta. Trois à quatre semaines sont généralement nécessaires pour recevoir votre traitement par Yescarta, mais cette durée peut être variable.

Médicaments administrés avant le traitement par Yescarta

Pendant les 30 à 60 minutes précédant l'administration de Yescarta, vous recevrez peut-être d'autres médicaments. Ceci vise à prévenir les réactions à la perfusion et la fièvre. Ces médicaments peuvent inclure :

- le paracétamol ;
- un antihistaminique tel que la diphényhydramine.

Avant de recevoir Yescarta, vous recevrez d'autres médicaments dont une chimiothérapie préparatoire lymphodéplétive, qui permettront à vos globules blancs modifiés présents dans Yescarta de se multiplier dans votre corps quand le médicament vous sera administré.

Votre médecin ou infirmier/ère vérifiera soigneusement que ce médicament est bien le vôtre.

Comment Yescarta vous est administré

Yescarta vous sera toujours administré par un médecin dans un établissement de santé qualifié.

- Yescarta est administré en dose unique.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera une perfusion unique de Yescarta via un cathéter placé dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes.

Vous devez recevoir la perfusion de Yescarta dans un établissement de santé qualifié et sortirez uniquement lorsque votre médecin estimera que vous pouvez rentrer chez vous sans risque. Votre médecin peut procéder à des analyses sanguines pour rechercher des effets indésirables.

Après avoir reçu Yescarta

- Prévoyez de rester à proximité d'un hôpital pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Yescarta. Votre médecin vous recommandera de revenir à l'hôpital chaque jour pendant au moins 10 jours et envisagera la nécessité de vous hospitaliser pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion. Ceci permet au médecin de vérifier que votre traitement fonctionne et de vous aider si vous présentez un effet indésirable.

Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou l'établissement de santé qualifié dès que possible pour le reprogrammer.

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.

Yescarta peut provoquer des effets indésirables touchant votre système immunitaire qui peuvent être graves, mettre en jeu le pronostic vital et même entraîner le décès.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Yescarta.

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

- Fièvre, frissons, baisse de la pression artérielle pouvant provoquer des symptômes comme la sensation vertigineuse, l'étourdissement, la présence de liquide dans les poumons, qui peuvent être graves, voire fatals (tous les symptômes d'une affection appelée syndrome de relargage des cytokines) ;
- Nombre de globules blancs anormalement bas pouvant augmenter le risque d'infection ;
- Perte de connaissance ou état modifié de conscience, confusion ou perte de mémoire due à un dysfonctionnement cérébral, tremblement involontaire (tremblement), confusion soudaine avec agitation, désorientation, hallucination ou irritabilité (délire) ;
- Diminution du nombre de globules rouges (cellules qui transportent l'oxygène) : les symptômes peuvent inclure une fatigue extrême avec une perte d'énergie ;
- Fatigue extrême ;
- Faible nombre des cellules qui aident à la coagulation du sang (thrombopénie) : les symptômes peuvent inclure un saignement excessif ou prolongé ou des bleus ;
- Douleur musculaire ou articulaire, dorsalgie ;
- Fièvre ou frissons, qui peuvent être les signes d'une infection ;
- Maux de tête ;
- Taux élevés d'acide urique ou de sucre (glucose) observés dans les analyses sanguines ;
- Faibles taux de sodium ou de phosphate, observés dans les analyses sanguines ;
- Nausée, constipation, diarrhée, douleur abdominale, vomissement ;
- Appétit diminué ;

- Pression artérielle basse, sensation vertigineuse ;
- Essoufflement, toux ;
- Battements de cœur rapides ;
- Battements de cœur irréguliers (arythmie) ;
- Faibles taux d'immunoglobulines observés dans les analyses sanguines, qui peuvent entraîner des infections ;
- Accumulation de liquide dans les tissus (œdème) qui peut entraîner un gonflement, une prise de poids, des difficultés respiratoires et une diminution du volume des urines ;
- Manque d'énergie ou de force, faiblesse musculaire, difficulté à se déplacer, spasme musculaire ;
- Rash cutané ou problèmes de peau ;
- Difficulté à dormir ;
- Pression artérielle élevée ;
- Augmentation des enzymes hépatiques observée dans les analyses sanguines.

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

- Bouche sèche, déshydratation, difficulté de déglutition ;
- Douleur dans les mains ou les pieds ;
- Taux élevés de bilirubine observés dans les analyses sanguines ;
- Faibles taux d'albumine, de potassium ou de calcium observés dans les analyses sanguines ;
- Faible taux d'oxygène dans le sang ;
- Insuffisance rénale provoquant la rétention de liquide dans l'organisme pouvant être grave ou menacer le pronostic vital ;
- Gonflement dans les membres, liquide autour des poumons (épanchement pleural) ;
- Altération de la capacité du sang à coaguler (coagulopathie) : les symptômes peuvent inclure un saignement excessif ou prolongé ou des bleus ;
- Modifications de la vision qui rendent difficile de voir les choses (troubles visuels) ;
- Douleur ;
- Arrêt soudain et inattendu du cœur (arrêt cardiaque), grave et menaçant pour le pronostic vital ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Caillots sanguins : les symptômes peuvent inclure une douleur dans le thorax ou le haut du dos, une difficulté respiratoire, une expectoration de sang ou des crampes douloureuses, un gonflement dans une seule jambe, une peau chaude et foncée autour de la zone douloureuse ;
- Crises convulsives (convulsions, y compris des convulsions pouvant se prolonger et menacer le pronostic vital) ;
- Incapacité à bouger un côté du corps ;
- Hypersensibilité : symptômes tels que rash, urticaire, démangeaisons, gonflement et anaphylaxie ;
- Troubles de l'humeur ;
- Inflammation nasale ;
- Faiblesse ou incapacité à bouger un côté du corps, rendant difficile la réalisation des activités quotidiennes comme manger ou s'habiller ;
- Perte de contrôle des mouvements corporels
- Perte des mouvements des muscles du visage ;
- Anxiété ;
- Incapacité de respirer par soi-même (insuffisance respiratoire) ;
- Perte de poids.

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

- Difficulté à comprendre les nombres ;
- Rupture du tissu musculaire entraînant la libération de fibres musculaires dans le sang ;
- Mauvais fonctionnement d'au moins deux organes (par exemple, le foie, les poumons et les reins) qui nécessite un traitement médical et/ou des procédures pour rétablir la fonction normale des organes ;

- Gonflement de la moelle épinière qui peut provoquer une paralysie partielle ou totale des membres et du torse ;
- Paralysie des quatre membres ;
- État d'inflammation systémique grave.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables listé ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Yescarta

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

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

Conserver ce produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -150 °C jusqu'au moment de le décongeler en vue de son utilisation.

Ne pas recongeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Yescarta

- La substance active est l'axicabtagene ciloleucel. Chaque poche de perfusion à usage unique spécifique au patient contient une dispersion de cellules CAR T anti-CD19 dans environ 68 mL pour une dose cible de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19 /kg.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10 (contient du DMSO), chlorure de sodium, albumine humaine. Voir la rubrique 2 « Yescarta contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la gentamicine résiduelle ».

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Yescarta et contenu de l'emballage extérieur

Yescarta est une dispersion pour perfusion, claire à opaque, blanche à rouge, fournie dans une poche de perfusion individuellement emballée dans une cassette en métal. Une poche de perfusion unique contient environ 68 mL de dispersion cellulaire.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Pays-Bas

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

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Irlande

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malte

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

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>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

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

Il est important que vous lisiez tout le contenu de cette procédure avant d'administrer Yescarta.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

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

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de santé qui manipulent Yescarta doivent prendre les mesures appropriées (port de gants et de protection oculaire) afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés conformément aux directives locales relatives au traitement des déchets de matières d'origine humaine.

Préparation avant l'administration

- Vérifier que l'identité (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette de Yescarta.
- La poche de Yescarta ne doit pas être retirée de la cassette en métal si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois que l'ID du patient a été confirmée, retirer la poche de Yescarta de la cassette en métal.
- Vérifier que les informations du patient qui figurent sur l'étiquette de la cassette en métal correspondent à celles figurant sur l'étiquette de la poche.
Inspecter la poche pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine (ou contacter immédiatement Kite).

Décongélation

- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche
- Décongeler Yescarta à environ 37 °C, dans un bain-marie ou à sec, jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules. Si des amas visibles de cellules demeurent, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Yescarta ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion. La décongélation prend 3 à 5 minutes environ.
- Une fois décongelé, Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C-25 °C).
- Toutefois, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la décongélation complète.

NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Administration

- Le médicament doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par Yescarta.
- Veillez à ce qu'au moins 1 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 une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer

que des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.

- L'identité du patient doit correspondre aux identifiants patient figurant sur la poche de perfusion.
- Yescarta est réservé à un usage autologue uniquement.
- Yescarta doit être administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex, ne possédant pas de filtre de réduction leucocytaire dans les 30 minutes par gravité ou à l'aide d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion de Yescarta pour empêcher la formation d'amas de cellules. La totalité du contenu de la poche de perfusion doit être perfusée.
- Une solution pour injection stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer par la suite. Lorsque le volume complet de Yescarta 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.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, les directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine doivent être suivies. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et tout le matériel ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux directives locales relatives au traitement des déchets de matière d'origine humaine.