

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

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) est un produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites *ex vivo* en utilisant 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

Lymphome à cellules du manteau

Chaque poche de perfusion de Tecartus spécifique à un patient contient du brexucabtagene autoleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées de façon à 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 la perfusion d'une dose cible de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19/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 Cryostor CS10.

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

Leucémie aiguë lymphoblastique

Chaque poche de perfusion de Tecartus spécifique à un patient contient du brexucabtagene autoleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées de façon à 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 la perfusion d'une dose cible de 1×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19/kg de poids corporel avec un maximum de 1×10^8 cellules T viables CAR-positives anti-CD19 mises en suspension dans une solution Cryostor CS10.

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

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 300 mg de sodium.

Chaque dose contient 0,05 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL de Tecartus.

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

Lymphome à cellules du manteau

Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Leucémie aiguë lymphoblastique

Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tecartus 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 des patients traités par Tecartus. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. L'établissement de santé qualifié 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

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

Lymphome à cellules du manteau

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules T viables CAR-positives dans une poche. La dose cible est de 2×10^6 cellules T viables CAR-positives 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 pour les patients d'un poids ≥ 100 kg.

Il est recommandé de perfuser Tecartus 3 à 14 jours après avoir terminé la chimiothérapie lymphodéplétive pour les patients atteints de LCM. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive) pour les patients atteints de LCM

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

Leucémie aiguë lymphoblastique

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

Il est recommandé de perfuser Tecartus 2 à 14 jours après avoir terminé la chimiothérapie lymphodéplétive chez les patients atteints de LAL. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive) pour les patients atteints de LAL

- Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 900 mg/m² pendant 60 minutes doit être administrée avant la perfusion de Tecartus. Cette administration est recommandée le 2^e jour avant la perfusion de Tecartus. De la fludarabine 25 mg/m² pendant 30 minutes doit être administrée avant la perfusion de Tecartus. Les jours recommandés sont les 4^e, 3^e et 2^e jours avant la perfusion de Tecartus.

Lymphome à cellules du manteau et leucémie aiguë lymphoblastique

Prémédication

- Afin de réduire au minimum le risque de réactions aiguës liées à la perfusion, il est recommandé de prémédiquer les patients avec 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphényhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion.
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Surveillance avant la perfusion

- Dans certains groupes de patients à risque, il peut être indiqué de reporter la perfusion de Tecartus (voir rubrique 4.4 - Motifs entraînant le report du traitement).

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'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.
- 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.
- Les patients doivent avoir pour consigne de rester à proximité (maximum 2 heures de transport) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Personnes âgées

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

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

Il n'existe pas de données de fabrication de Tecartus pour des patients ayant un test positif pour le VIH, une infection active par le VHB ou le VHC. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi dans cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecartus 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

Tecartus est pour usage intraveineux seulement.

Tecartus ne doit pas être irradié. NE 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 Tecartus.

Administration

- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Il est impératif de disposer du tocilizumab et d'un équipement d'urgence 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.
- Pour un usage autologue uniquement, vérifier que l'ID du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de Tecartus.
- Une fois que la tubulure a été amorcée, perfuser la totalité du contenu de la poche de Tecartus 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 Tecartus, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Les contre-indications 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.

Usage autologue

Tecartus 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 Tecartus. Ne pas perfuser Tecartus si les informations figurant sur l'étiquette de la cassette spécifique au patient ne correspondent pas à l'identité du patient prévu.

Généralités

Les mises en garde et précautions d'emploi liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

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.

Conseiller 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. La surveillance des signes vitaux et des fonctions organiques doit être envisagée selon la sévérité de l'effet.

Motifs entraînant le report du traitement

En raison des risques associés au traitement par Tecartus, 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 ou maladie inflammatoire active non contrôlée.
- Réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease*, GVHD) active.

Dans certains cas, le traitement peut être reporté après l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive. Si la perfusion est retardée de plus de 2 semaines après que le patient a reçu la chimiothérapie lymphodéplétive, il faut lui administrer à nouveau la chimiothérapie lymphodéplétive (voir rubrique 4.2).

Tests sérologiques

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

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

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

Lymphome actif du système nerveux central (SNC)

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'un lymphome actif du SNC défini par des métastases cérébrales confirmées par imagerie. Dans la LAL, des patients asymptomatiques atteints, au maximum, de maladie SNC 2 (définie comme un nombre de globules blancs $< 5/\mu\text{L}$ dans le liquide céphalorachidien avec présence de lymphoblastes) sans changement neurologique évident sur le plan clinique ont été traités par Tecartus. Cependant, les données sont limitées dans cette population. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de Tecartus n'a pas été établi dans ces populations.

Maladie concomitante

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

Syndrome de relargage cytokinique

Presque tous les patients ont présenté, à des degrés divers, un SRC. Des SRC sévères, pouvant être fatals, ont été observés avec Tecartus, dans un délai de survenue médian de 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes de ces événements, tels qu'une forte fièvre, une hypotension, une hypoxie, des frissons, une tachycardie et des céphalées (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.

Le diagnostic de SRC requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection.

Prise en charge du syndrome de relargage cytokinique associé à Tecartus

Au moins 1 dose par patient de tocilizumab, un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6), doit être sur site et disponible pour administration, avant la perfusion de Tecartus. L'établissement de santé qualifié 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.

Des algorithmes de traitement ont été développés pour atténuer certains symptômes de SRC ressentis par les patients traités par Tecartus. Ceux-ci incluent l'utilisation du tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, 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 symptomatique en soins intensifs.

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. Dans certains cas, un syndrome d'activation des macrophages (SAM) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) peuvent survenir dans le cadre de SRC.

Une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) doit être envisagée chez les patients atteints de SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.

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

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, administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). | N/A |

| Grade du SRC (a) | Tocilizumab | Corticoïdes |
|--|---|--|
| <p>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).</p> | <p>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. En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab.</p> | <p>Si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab, prendre en charge comme un Grade 3. En cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes et prendre en charge comme un Grade 1.</p> |
| <p>Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène $FiO_2 \geq 40\%$ 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.</p> | <p>Prise en charge identique à celle du Grade 2</p> | <p>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) jusqu'à ce que l'effet soit de Grade 1, puis diminuer progressivement les corticoïdes. En cas d'amélioration, la prise en charge est identique à celle du Grade 2. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique à celle du Grade 4.</p> |
| <p>Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou toxicité d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).</p> | <p>Prise en charge identique à celle du Grade 2</p> | <p>Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours. En cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes et prendre en charge comme un Grade 3. En l'absence d'amélioration, envisager d'autres immunosuppresseurs.</p> |

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), ont été observés chez les patients traités par Tecartus, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals. Le délai de survenue médian a été de 7 jours (intervalle : 1 à 262 jours) après la perfusion de Tecartus (voir rubrique 4.8).

Les patients qui présentent une toxicité neurologique/ICANS de Grade ≥ 2 doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Administrer un traitement symptomatique en soins intensifs en cas de toxicité neurologique/ICANS sévère ou mettant en jeu le pronostic vital. Les

effets indésirables de Grade ≥ 2 doivent être pris en charge selon l'indication clinique par des médicaments anticonvulsivants, non sédatifs. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les patients traités par Tecartus 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 | <p>Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2.</p> <p>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 jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement les corticoïdes.</p> <p>En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, prise en charge identique à celle du Grade 3.</p> | <p>Administer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1.</p> <p>En cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes.</p> |
| | Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions. | |
| Grade 3 | <p>Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2.</p> <p>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 les corticoïdes.</p> <p>En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab et prendre en charge comme un Grade 2. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, prise en charge identique à celle du Grade 4.</p> | <p>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 les corticoïdes.</p> <p>En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique à celle du Grade 4.</p> |
| | Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions. | |
| Grade 4 | <p>Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2.</p> <p>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.</p> <p>En cas d'amélioration, prendre en charge comme un Grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration, envisager d'autres immunosuppresseurs.</p> | <p>Administer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours.</p> <p>En cas d'amélioration, prendre en charge comme un Grade 3.</p> <p>En l'absence d'amélioration, envisager d'autres immunosuppresseurs.</p> |
| | Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions. | |

Infections et neutropénie fébrile

Des infections sévères, pouvant engager le pronostic vital, ont été très fréquemment observées avec Tecartus (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 et être traités en conséquence. Un traitement prophylactique antibiotique doit être administré selon les recommandations locales.

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

Chez les patients immunodéprimés, des infections opportunistes engageant le pronostic vital et mortelles ont été signalées, notamment des infections fongiques disséminées et une réactivation virale (par exemple : le HHV-6 et la leucoencéphalopathie multifocale progressive). La possibilité de survenue de ces infections doit être envisagée chez les patients présentant des événements neurologiques et des évaluations diagnostiques appropriées doivent être effectuées.

Réactivation virale

Une réactivation virale, par exemple une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B et peut entraîner dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Tecartus et doivent être pris en charge conformément aux recommandations habituelles. Des cytopénies prolongées de Grade ≥ 3 ont été très fréquemment observées après la perfusion de Tecartus et incluaient thrombopénie, neutropénie et anémie (voir rubrique 4.8). La numération-formule sanguine des patients doit être surveillée après la perfusion de Tecartus.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des cellules B, provoquant une hypogammaglobulinémie, peut survenir chez les patients traités par Tecartus. Une hypogammaglobulinémie a été très fréquemment observée chez les patients traités par Tecartus (voir rubrique 4.8). L'hypogammaglobulinémie prédispose les patients à avoir des infections. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement par Tecartus et le patient doit être pris en charge en prenant des précautions contre les infections, en utilisant une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif par immunoglobulines en cas d'infections récurrentes, conformément aux recommandations habituelles.

Réactions d'hypersensibilité

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

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs secondaires malignes peuvent se développer chez les patients traités par Tecartus. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées tout au long de la vie des patients. Si une tumeur maligne secondaire survient, contacter le laboratoire pharmaceutique 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 Tecartus. Les signes et les symptômes du SLT doivent être surveillés et les événements doivent être pris en charge conformément aux recommandations habituelles.

Greffe antérieure de cellules souches (GVHD)

Il n'est pas recommandé que les patients ayant subi une greffe de cellules souches allogéniques et souffrant de GVHD active aiguë ou chronique reçoivent ce traitement en raison du risque potentiel d'aggravation de la GVHD par Tecartus.

Traitement antérieur par anti-CD19

Tecartus 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.

Teneur en sodium

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

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 Tecartus.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif peut altérer l'activité de Tecartus. L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est par conséquent déconseillée avant la perfusion (voir rubrique 4.2).

L'administration de corticoïdes selon les recommandations sur la gestion de la toxicité n'a pas d'impact sur la croissance et la persistance des cellules CAR T.

Vaccins vivants

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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.

Les données sur l'exposition systémique au médicament sont insuffisantes pour établir des recommandations sur la durée de la contraception après le traitement par Tecartus.

Grossesse

Il n'y a pas de donnée disponible concernant l'utilisation de Tecartus chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité de la reproduction et du développement n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si Tecartus est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de Tecartus au fœtus n'est pas connu.

Du fait de son mécanisme d'action, si les cellules transduites passent la barrière placentaire, elles peuvent avoir un effet toxique pour le fœtus, notamment entraîner une lymphopénie en cellules B. Par conséquent, Tecartus 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 survenant après traitement par Tecartus 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 Tecartus doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si Tecartus est excrété dans le lait maternel ou transmis à l'enfant allaité. 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 Tecartus sur la fertilité. Les effets sur la fertilité mâle et femelle 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

Tecartus 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

Lymphome à cellules du manteau

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Tecartus dans ZUMA-2, une étude de phase 2 dans laquelle 82 patients atteints de LCM en rechute/réfractaire ont reçu une dose unique de cellules CAR T viables positives (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg), sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids.

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (91 %), les infections (55 %) et les encéphalopathies (51 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 56 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (26 %), infections (28 %) et syndrome de relargage cytokinique (15 %).

Des effets indésirables de Grade ≥ 3 ont été signalés chez 67 % des patients. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 non hématologiques les plus fréquents incluaient infections (34 %) et encéphalopathies (24 %). Les effets indésirables de Grade ≥ 3 hématologiques les plus fréquents incluaient neutropénie (99 %), leucopénie (98 %), lymphopénie (96 %), thrombopénie (65 %) et anémie (56 %).

Leucémie aiguë lymphoblastique

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Tecartus dans ZUMA-3, une étude de phase 1/2 dans laquelle 100 patients atteints de LAL à cellules précurseurs B en rechute/réfractaire ont reçu une dose unique de cellules T viables CAR-positives ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ou 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg), sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids.

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le SRC (91 %), les encéphalopathies (57 %) et les infections (41 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 70 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : SRC (25 %), infections (22 %) et encéphalopathie (21 %).

Des effets indésirables de Grade ≥ 3 ont été signalés chez 76 % des patients. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 non hématologiques les plus fréquents incluaient infections (27 %), SRC (25 %) et encéphalopathies (22 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés chez un total de 182 patients exposés à Tecartus dans deux études cliniques pivots multicentriques, ZUMA-2 (n = 82) et ZUMA-3 (n = 100). 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

Tableau 3 Effets indésirables identifiés avec Tecartus

| Classe de systèmes d'organes (CSO) | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---------------|--|
| Infections et infestations | | |
| | Très fréquent | Infections à agent pathogène non spécifié Infections bactériennes Infections fongiques Infections virales |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| | Très fréquent | Leucopénie ^a Neutropénie ^a Lymphopénie ^a Thrombopénie ^a Anémie ^a Neutropénie fébrile |
| | Fréquent | Coagulopathie |
| Affections du système immunitaire | | |
| | Très fréquent | Syndrome de relargage cytokinique ^b Hypogammaglobulinémie |
| | Fréquent | Hypersensibilité Lymphohistiocytose hémophagocytaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| | Très fréquent | Hypophosphatémie ^a Diminution de l'appétit Hypomagnésémie Hyperglycémie ^a |
| | Fréquent | Hypoalbuminémie ^a |

| Classe de systèmes d'organes (CSO) | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---------------|--|
| | | Déshydratation |
| Affections psychiatriques | | |
| | Très fréquent | Délire Anxiété Insomnie |
| Affections du système nerveux | | |
| | Très fréquent | Encéphalopathie Tremblements Céphalées Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) ^{b, c} Aphasie Sensations vertigineuses Neuropathie |
| | Fréquent | Convulsions Ataxie Augmentation de la pression intracrânienne |
| Affections cardiaques | | |
| | Très fréquent | Tachycardies Bradycardies |
| | Fréquent | Arythmies non ventriculaires |
| Affections vasculaires | | |
| | Très fréquent | Hypotension Hypertension Hémorragie |
| | Fréquent | Thrombose |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| | Très fréquent | Toux Dyspnée Épanchement pleural Hypoxie |
| | Fréquent | Insuffisance respiratoire Œdème pulmonaire |
| Affections gastro-intestinales | | |
| | Très fréquent | Nausées Diarrhée Constipation Douleur abdominale Vomissements Douleur buccale |
| | Fréquent | Bouche sèche Dysphagie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| | Très fréquent | Rash Trouble cutané |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | |
| | Très fréquent | Douleur musculo-squelettique Dysfonction motrice |
| Affections du rein et des voies urinaires | | |
| | Très fréquent | Insuffisance rénale |
| | Fréquent | Oligurie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| | Très fréquent | Œdème Fatigue Fièvre Douleur Frissons |
| | Fréquent | Réaction liée à la perfusion |

| Classe de systèmes d'organes (CSO) | Fréquence | Effets indésirables |
|--|---------------|---|
| Affections oculaires | | |
| | Fréquent | Troubles visuels |
| Investigations | | |
| | Très fréquent | Augmentation de l'alanine aminotransférase ^a Hyperuricémie ^a Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^a Hypocalcémie ^a Hyponatrémie ^a Augmentation de la bilirubine directe ^a Hypokaliémie ^a |
| | Fréquent | Augmentation de la bilirubine ^a |
| Seules les cytopénies ayant entraîné (i) des séquelles cliniques nouvelles ou aggravées ou (ii) ayant nécessité un traitement ou (iii) un ajustement du traitement en cours sont incluses dans le Tableau 3. | | |
| a Fréquence basée sur une anomalie biologique de Grade ≥ 3 . | | |
| b Voir rubrique Description d'effets indésirables d'intérêt. | | |
| c La fréquence des ICANS a été estimée à partir des événements signalés après la commercialisation. | | |
| Date de clôture des données de ZUMA-2 : 24 juillet 2021 ; Date de clôture des données de ZUMA-3 : 23 juillet 2021 | | |

Description d'effets indésirables d'intérêt observés dans les études ZUMA-2 et ZUMA-3 (n = 182)

Syndrome de relargage cytokinique

Un SRC est survenu chez 91 % des patients. Vingt pour cent (20 %) des patients ont présenté un SRC de Grade ≥ 3 (sévère ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours) et la durée médiane était de 9 jours (intervalle : 1 à 63 jours). Quarante-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients ont eu une résolution de leur SRC.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au SRC parmi les patients ayant présenté un SRC incluait la fièvre (94 %), l'hypotension (64 %), l'hypoxie (32 %), les frissons (31 %), la tachycardie (27 %), la tachycardie sinusale (23 %), les céphalées (22 %), la fatigue (16 %) et les nausées (13 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au SRC incluait l'hypotension (22 %), la fièvre (15 %), l'hypoxie (9 %), la tachycardie (3 %), la dyspnée (2 %) et la tachycardie sinusale (2 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Événements et effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 69 % des patients. Trente-deux pour cent (32 %) des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 7 jours (intervalle : 1 à 262 jours). Pour 113 des 125 patients (90,4 %), les événements neurologiques se sont résolus avec une durée médiane de 12 jours (intervalle : 1 à 708 jours). Trois patients présentaient des événements neurologiques en cours au moment du décès, dont un patient pour lequel un événement d'encéphalopathie grave a été rapporté et un autre patient pour lequel un événement d'état confusionnel grave a été rapporté. Les autres événements neurologiques non résolus étaient de Grade 2. Quarante-vingt-treize pour cent de tous les patients traités ont présenté le premier SRC ou événement neurologique dans les 7 premiers jours suivant la perfusion de Tecartus.

Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents, y compris les ICANS étaient : tremblements (32 %), état confusionnel (27 %), encéphalopathie (27 %), aphasie (21 %) et agitation (11 %). Des effets indésirables graves, dont des encéphalopathies (15 %), une aphasie (6 %), un état confusionnel (5 %) et des cas graves d'œdème cérébral pouvant avoir une issue fatale sont survenus chez les patients traités par Tecartus. 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 12 % des patients après la perfusion de Tecartus. Des infections sont survenues chez 87 des 182 patients traités par Tecartus dans les études ZUMA-2 et ZUMA-3. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital ou fatales) sont survenues chez 30 % des patients, incluant des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes, fongiques et virales chez 23 %, 8 %, 2 % et 4 % des patients, respectivement. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Les cytopénies sont très fréquentes après une chimiothérapie lymphodéplétive préalable et un traitement par Tecartus.

Des cytopénies prolongées (présentes le jour 30 ou après 30 jours ou survenues le jour 30 ou après 30 jours) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 48 % des patients et incluaient neutropénies (34 %), thrombopénies (27 %) et anémies (15 %). Voir rubrique 4.4. pour les recommandations en matière de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie est survenue chez 12 % des patients. Une hypogammaglobulinémie de Grade ≥ 3 est survenue chez 1 % des patients. Voir rubrique 4.4. pour les recommandations en matière de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Tecartus 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. À ce jour, aucune immunogénicité des cellules CAR T anti-CD19 n'a été observée chez les patients atteints de LCM. Sur la base d'un test de screening initial, 17 patients ont été positifs pour des anticorps à un moment ou un autre de l'étude ZUMA-2 ; toutefois, un test orthogonal cellulaire de confirmation a démontré que les 17 patients de l'étude ZUMA-2 étaient tous négatifs pour les anticorps, pour tous les tests effectués. Sur la base d'un test de screening initial, 16 patients ont été positifs pour des anticorps à un moment ou un autre de l'étude ZUMA-3. Parmi les patients disposant d'échantillons évaluables pour des tests de confirmation, deux patients ont été confirmés positifs pour des anticorps après traitement. L'un de ces deux patients avait un taux d'anticorps positif confirmé au mois 6. Le second patient avait un taux d'anticorps positif confirmé au 28^{ème} jour et au 3^{ème} mois d'un retraitement. Aucun élément ne prouve que la cinétique d'expansion initiale, la fonction des cellules CAR T et la persistance de Tecartus, ou la sécurité ou l'efficacité de Tecartus, aient été altérées chez ces patients.

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 Tecartus.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XL06

Mécanisme d'action

Tecartus, une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19, 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, le domaine de co-stimulation CD28 et le domaine de signalisation CD3-zêta 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 la destruction des cellules cibles exprimant le CD19.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études ZUMA-2 et ZUMA-3, après la perfusion de Tecartus, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées à 4 semaines d'intervalle en mesurant l'élévation transitoire des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules dans le sang. Les taux de cytokines et de chimiokines telles qu'IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interféron-gamma (IFN- γ) et le récepteur alpha à l'IL-2 ont été analysés. Un pic d'élévation a généralement été observé dans les 8 premiers jours après la perfusion et les taux étaient généralement revenus aux valeurs initiales en 28 jours.

En raison de l'effet sur la cible hors tumeur de Tecartus, une période d'aplasie des lymphocytes B peut survenir après le traitement.

Les analyses translationnelles réalisées pour identifier le lien entre les taux de cytokines et l'incidence du SRC ou des effets neurologiques ont montré que des taux plus élevés (au pic et à l'ASC sur 1 mois) de multiples substances analysées dans le sérum, y compris IL-6, IL-10 et TNF- α , étaient associés à des effets indésirables neurologiques de Grade ≥ 3 et à un SRC de Grade ≥ 3 .

Efficacité et sécurité cliniques

LCM réfractaire ou en rechute : ZUMA-2

L'efficacité et la sécurité de Tecartus chez des patients adultes atteints de LCM réfractaire ou en rechute qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20, et un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTKi) (ibrutinib ou acalabrutinib) ont été évaluées dans un essai de phase 2 multicentrique, mono-bras, en ouvert. Les patients éligibles avaient également une progression de la maladie après le dernier protocole ou une maladie réfractaire au traitement le plus récent. Les patients qui présentaient une infection active ou grave, qui avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCS) allogénique, qui présentaient des cellules malignes dans le liquide céphalorachidien ou des métastases cérébrales, et des antécédents de lymphome du SNC ou des troubles du SNC étaient inéligibles. Dans l'étude ZUMA-2, au total, 74 patients ont été inclus (c'est-à-dire ont eu une leucaphérèse) et 68 de ces patients ont été traités par Tecartus. Trois patients n'ont pas reçu Tecartus en raison d'échecs de fabrication. Deux autres patients n'ont pas été traités, principalement du fait d'une progression de la maladie (fatale) après la leucaphérèse. Un patient n'a pas été traité par Tecartus après avoir reçu la chimiothérapie lymphodéplétive, en raison d'une fibrillation auriculaire active. La population totale d'analyse (FAS) était définie comme l'ensemble des patients qui avaient eu une leucaphérèse. Un résumé des caractéristiques de la population à l'inclusion est fourni dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résumé des caractéristiques de la population de l'étude ZUMA-2 à l'inclusion

| Catégorie | Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (FAS) (N = 74) |
|---|---|
| Âge (ans) | |
| Médiane (min ; max) | 65 (38 ; 79) |
| ≥ 65 | 58 % |
| Sexe masculin | 84 % |
| Nombre médian de traitements précédents (min ; max) | 3 (1 ; 5) |

| Catégorie | Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (FAS) (N = 74) |
|---|---|
| <i>Sous-groupe réfractaire/en rechute</i> | |
| Rechute après GCS autologue | 42 % |
| Réfractaire au dernier traitement pour le LCM | 39 % |
| Rechute après le dernier traitement pour le LCM | 19 % |
| Patients atteints d'une maladie de stade IV | 86 % |
| Patients avec atteinte de la moelle osseuse | 51 % |
| <i>Caractéristique morphologique</i> | |
| LCM classique | 54 % |
| LCM blastoïde | 26 % |
| Autre | 1 % |
| Non connue | 19 % |
| <i>Ont reçu une chimiothérapie en relais</i> | |
| Oui | 38 % |
| Non | 62 % |
| <i>IHC Ki-67 par le laboratoire central</i> | |
| N | 49 |
| Médiane | 65 % |
| GCS autologue, greffe de cellules souches autologue ; IHC, immunohistochimie ; LCM, lymphome à cellules du manteau ; max, maximum ; min, minimum. | |

Tecartus a été administré aux patients en une perfusion intraveineuse unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules) après une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse, administrées les 5^e, 4^e et 3^e jours avant le traitement. Une thérapie en relais entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive était autorisée pour contrôler la maladie.

Pour les patients traités par Tecartus, le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 13 jours (intervalle : 9 à 20 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de Tecartus était de 27 jours (intervalle : 19 à 74 jours, à l'exception d'une valeur aberrante : 134 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Tous les patients ont reçu la perfusion de Tecartus le jour 0 et ont été hospitalisés jusqu'au jour 7 au minimum.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO), déterminé selon les critères de Lugano 2014 par un comité d'évaluation indépendant. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la durée de la réponse (DDR), la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la sévérité des événements indésirables.

Pour l'analyse principale, la population d'analyse a été définie a priori et comprenait les 60 premiers patients traités par Tecartus qui ont fait l'objet d'une évaluation de la réponse 6 mois après l'évaluation de la maladie à la semaine 4 après la perfusion de Tecartus. Dans cette population de 60 patients, le TRO était de 93 % avec un taux de RC de 67 %. Le TRO était significativement plus élevé que le taux de contrôle historique prédéfini de 25 % à un seuil de signification unilatéral de 0,025 ($p < 0,0001$).

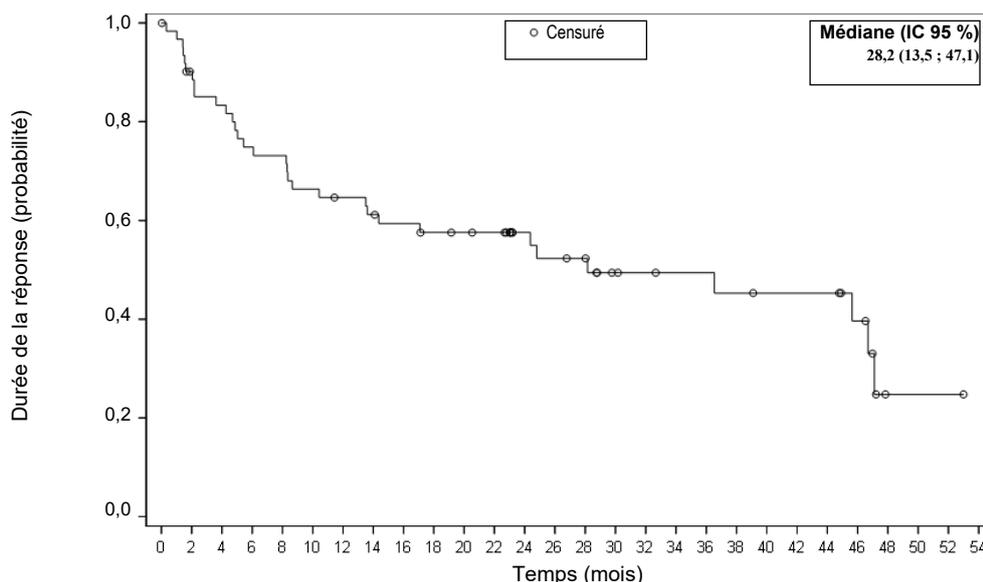
Les analyses d'efficacité de suivi actualisées à 24 mois ont été réalisées sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) qui comprenait les 68 patients traités par Tecartus. Dans l'analyse de suivi à 24 mois, le TRO et le taux de RC chez les 68 patients de la population ITTm étaient respectivement de 91 % et 68 %.

Les résultats de la population FAS issus de l'analyse principale et de l'analyse de suivi à 24 mois sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Résumé des résultats d'efficacité pour l'étude ZUMA-2

| Catégorie | Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse ^a (FAS) (N = 74) | |
|---|---|--------------------------------|
| | Analyse principale | Suivi à 24 mois |
| Taux de réponse objective (TRO), n (%) [IC à 95 %] | 62 (84 %) [73,4 ; 91,3] | 62 (84 %) [73,4 ; 91,3] |
| RC n (%) [IC à 95 %] | 44 (59 %) [47,4 ; 70,7] | 46 (62 %) [50,1 ; 73,2] |
| RP n (%) [IC à 95 %] | 18 (24 %) [15,1 ; 35,7] | 16 (22 %) [12,9 ; 32,7] |
| Durée de réponse (DDR)^b | | |
| Médiane en mois [IC à 95 %] | NA [10,4 ; NE] | 28,2 (13,5 ; 47,1) |
| Intervalle ^c en mois | 0,0+ ; 35,0+ | 0,0+, 53,0+ |
| Réponses en cours, RC+RP, RC, n (%) ^d | 32 (43 %), 30 (41 %) | 25 (34 %), 25 (34 %) |
| Survie sans progression | | |
| Médiane, mois [IC à 95 %] | 16,2 [9,9 ; NE] | 24,0 (10,1 ; 48,2) |
| Survie globale | | |
| Médiane, mois [IC à 95 %] | NA [24,6 ; NE] | 47,4 (24,6 ; NE) |
| SG à 6 mois (%) [IC à 95 %] | 83,6 [72,9 ; 90,3] | 83,6 [72,9 ; 90,3] |
| SG à 12 mois (%) [IC à 95 %] | 76,6 [65,1 ; 84,8] | 76,7 [65,3 ; 84,8] |
| SG à 24 mois (%) [IC à 95 %] | 66,5 [52,8 ; 77,1] | 63,0 [50,9 ; 70,3] |
| SG à 30 mois (%) [IC à 95 %] | Sans objet | 56,2 (44,1 ; 66,7) |
| SG à 36 mois (%) [IC à 95 %] | Sans objet | 53,9 (41,5 ; 64,8) |
| SG à 54 mois (%) [IC à 95 %] | Sans objet | 38,7 (24,8 ; 52,4) |
| Durée médiane de suivi en mois (min ; max) | 16,8 [7,2 ; 37,6] | 36,6 (27,3 ; 57,0) |
| IC, intervalle de confiance ; FAS (<i>full analysis set</i>), population totale d'analyse ; NA, non atteint ; NE, non évaluable ; RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; SG, survie globale. a Sur les 74 patients inclus (c'est-à-dire qui ont eu une leucaphérèse), 69 patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive et 68 patients ont reçu Tecartus. b Parmi tous les répondeurs. La DDR est mesurée à partir de la date de la première réponse objective, jusqu'à la date de progression ou le décès. c Un signe + indique une valeur censurée. d À la date de clôture des données. Les pourcentages sont calculés en prenant en compte le nombre total de patients dans la population de l'analyse comme dénominateur. | | |

Figure 1 Kaplan-Meier pour la DDR dans la population FAS



Population pédiatrique

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

LAL à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute : ZUMA-3

Un essai de phase 2 multicentrique, en ouvert a évalué l'efficacité et la sécurité de Tecartus chez des patients adultes atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou en rechute. La définition de réfractaire ou en rechute était l'une des suivantes : réfractaire primaire ; première rechute après une rémission durant ≤ 12 mois ; réfractaire ou en rechute après un traitement de seconde ligne ou plus ; réfractaire ou en rechute après une greffe allogénique de cellules souches (allo-GCS) (à condition que la transplantation ait eu lieu ≥ 100 jours avant l'inclusion et qu'aucun médicament immunosuppresseur n'ait été pris ≤ 4 semaines avant l'inclusion). L'étude a exclu les patients qui présentaient une infection active ou grave, une réaction du greffon contre l'hôte active et des antécédents de troubles du SNC. Les patients présentant une maladie SNC 2 sans changement neurologique évident sur le plan clinique étaient éligibles. Dans la phase 2 de l'étude ZUMA-3, 71 patients ont au total été inclus (c'est-à-dire ont eu une leucaphérèse) et 55 patients ont été traités par Tecartus. Six patients n'ont pas reçu Tecartus en raison d'échecs de fabrication. Huit autres patients n'ont pas été traités, principalement du fait d'EI après la leucaphérèse. Deux patients ayant eu une leucaphérèse et reçu la chimiothérapie lymphodéplétive n'ont pas été traités par Tecartus ; l'un des patients a présenté une bactériémie et une fièvre neutropénique, tandis que l'autre patient ne répondait pas aux critères d'éligibilité après la chimiothérapie lymphodéplétive. La population totale d'analyse (FAS) a inclus tous les patients ayant eu une leucaphérèse et la population en intention de traiter modifiée (ITTm) a inclus tous les patients ayant eu une leucaphérèse et traités par Tecartus dans la phase 2. Un résumé des caractéristiques de la population à l'inclusion est fourni dans le Tableau 6.

Tableau 6 Résumé des caractéristiques de la population de la phase 2 de l'étude ZUMA-3 à l'inclusion

| Catégorie | Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (FAS) (N = 71) | Ensemble des patients traités (ITTm) (N = 55) |
|--|---|--|
| <i>Âge (ans)</i> | | |
| Médiane (min, max) | 44 (19 à 84) | 40 (19 à 84) |
| Sexe masculin | 58 % | 60 % |
| Groupe ethnique blanc | 72 % | 67 % |
| Maladie réfractaire primitive | 30 % | 33 % |
| Maladie réfractaire/en rechute après ≥ 2 lignes de traitement | 76 % | 78 % |
| Première rechute si première rémission ≤ 12 mois | 28 % | 29 % |
| <i>Nombre de lignes de traitement précédent</i> | | |
| Médiane (min, max) | 2 (1 à 8) | 2 (1 à 8) |
| ≥ 3 | 48 % | 47 % |
| <i>Traitements précédents</i> | | |
| Allo-GCS | 39 % | 42 % |
| Blinatumomab | 46 % | 45 % |
| Inotuzumab | 23 % | 22 % |
| Chromosome Philadelphie (Ph ⁺) | 27 % | 27 % |
| Allo-GCS, greffe allogénique de cellules souches ; max, maximum ; min, minimum | | |

Après la chimiothérapie lymphodéplétive, Tecartus a été administré aux patients sous forme de perfusion intraveineuse unique à une dose cible de 1×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg (dose maximale autorisée : 1×10^8 cellules). Le protocole lymphodéplétif a consisté en 900 mg/m² de cyclophosphamide par voie intraveineuse pendant 60 min le 2^e jour avant la perfusion de Tecartus et 25 mg/m² de fludarabine par voie intraveineuse pendant 30 min les 4^e, 3^e et 2^e jour avant la perfusion de Tecartus. Sur les 55 patients ayant reçu Tecartus, 51 patients ont reçu une thérapie en relais entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive pour contrôler la maladie.

Le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 16 jours (intervalle : 11 à 42 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de Tecartus était de 29 jours (intervalle : 20 à 60 jours). La dose médiane était de $1,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Tous les patients ont reçu la perfusion de Tecartus le jour 0 et ont été hospitalisés jusqu'au jour 7 au minimum.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète globale (RCG) (rémission complète [RC] + rémission complète avec récupération hématologique incomplète [RCi]) chez les patients traités par Tecartus déterminé par un examen indépendant. Chez les 55 patients traités par Tecartus (ITTm), le taux de RCG était de 70,9 %, avec un taux de RC de 56,4 % (Tableau 7), qui était significativement supérieur au taux de contrôle prédéfini de 40 %. Parmi les 39 patients ayant obtenu une RC ou une RCi, le délai médian jusqu'à la réponse était de 1,1 mois (intervalle : 0,85 à 2,99 mois).

Tous les patients traités ont eu un suivi potentiel de ≥ 18 mois, avec un temps de suivi médian de 20,5 mois (IC à 95 % : 0,3 ; 32,6 mois) et un temps de suivi médian pour la SG de 24,0 mois (IC à 95 % : 23,3 ; 24,6).

Tableau 7 Résumé des résultats d'efficacité pour la phase 2 de l'étude ZUMA-3

| | FAS N = 71 | ITTm ^a N = 55 |
|--|---------------------|-----------------------------|
| Taux de RCG (RC + RCi) n (%) [IC à 95 %] | 39 (54,9) [43 ; 67] | 39 (70,9) [57,0 ; 82,0] |
| Taux de RC, n (%) [IC à 95 %] | 31 (43,7) [32 ; 56] | 31 (56,4) [42,0 ; 70,0] |

| | FAS N = 71 | ITTm^a N = 55 |
|--|--|--|
| Taux négatif de maladie résiduelle minimale parmi les patients ayant obtenu une RCG (RC ou RCi), n (%) | N = 39 38 (97 %) | N = 39 38 (97 %) |
| Durée de la rémission, médiane en mois [IC à 95 %] ^b Intervalle médian en mois | 14,6 [9,4 ; NE] ^c (0,03+ ; 24,08+) | 14,6 [9,4 ; NE] ^c (0,03+ ; 24,08+) |

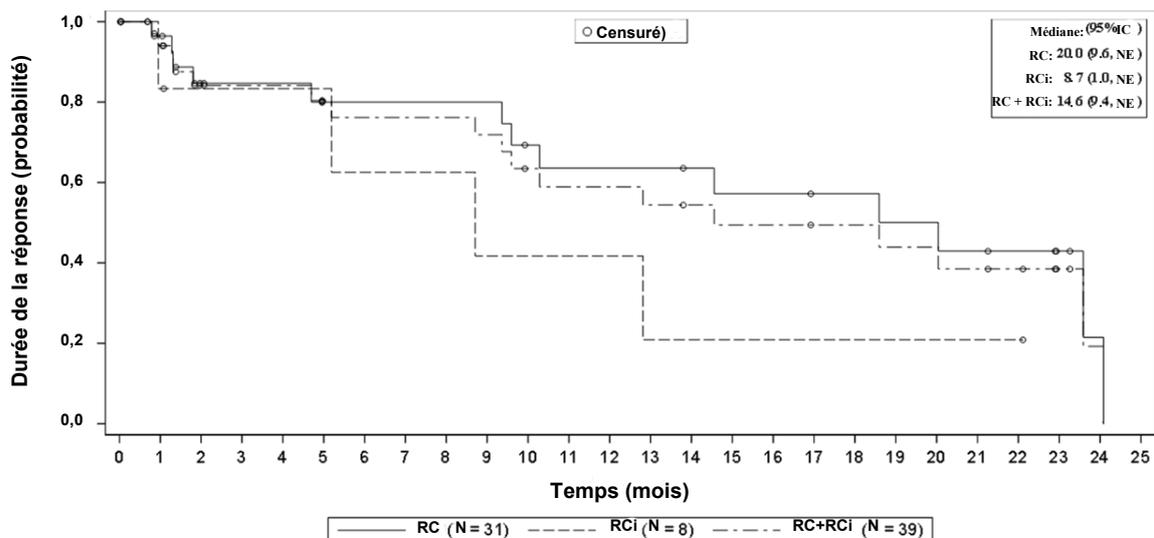
IC, intervalle de confiance ; RC, rémission complète ; NE, non estimable

a. Sur les 71 patients inclus (et ayant eu une leucaphérèse), 57 patients ont reçu une chimiothérapie de conditionnement et 55 patients ont reçu Tecartus.

b. Les patients étaient censurés lors de leur dernière évaluation de maladie évaluable avant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux (à l'exclusion de la reprise d'un inhibiteur de la tyrosine kinase) ou une allo-GCS afin d'exclure toute contribution que le nouveau traitement pourrait avoir sur la DDR susceptible d'être un facteur de confusion avec la contribution de KTE-X19. Les résultats des analyses non censurés pour une allo-GCS ou l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux ultérieure étaient cohérents avec les analyses ayant censuré les événements

c. La durée de la rémission était uniquement définie pour les patients obtenant une RCG, par conséquent, les résultats de l'analyse de la population FAS et en ITTm étaient identiques.

Figure 2 Kaplan Meier pour la DDR dans la population en ITTm^a



a. La DDR était uniquement définie pour les patients obtenant une RCG, par conséquent, les résultats de l'analyse de la population FAS et en ITTm étaient identiques.

Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tecartus dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de LAL à cellules B et a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tecartus pour le traitement de la population pédiatrique atteinte de LAL pesant moins de 6 kg. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues pour les populations de patients atteints de LCM et de LAL. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Cinétique cellulaire

Lymphome à cellules du manteau

Après la perfusion de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg de Tecartus dans l'étude ZUMA-2, les cellules CAR T anti-CD19 ont présenté une expansion initiale rapide, suivie d'une diminution jusqu'à des valeurs proches des valeurs initiales après 3 mois. Les pics des cellules CAR T anti-CD19 ont été observés dans les 7 à 15 premiers jours après la perfusion.

Parmi les patients atteints de LCM, le nombre des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été corrélé à une réponse objective (RC ou RP) (Tableau 8).

Tableau 8 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du brexucabtagene autoleucel dans l'étude ZUMA-2

| Nombre de cellules CAR T anti-CD19 | Patients répondeurs (RC ou RP) | Patients non répondeurs | Valeur P |
|--|---|-------------------------|----------|
| | (N = 63) | (N = 5) | |
| Pic (cellules/μL) Médiane [min ; max], n | 97,52 [0,24 ; 2 589,47], 62 | 0,39 [0,16 ; 22,02], 5 | 0,0020 |
| ASC₀₋₂₈ (cellules/μL·jour) Médiane [min ; max], n | 1 386,28 [3,83 à $2,77 \times 10^4$], 62 | 5,51 [1,81 ; 293,86], 5 | 0,0013 |

La valeur P est calculée par le test de Wilcoxon

Le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 74,08 cellules/μL chez les patients atteints de LCM âgés de ≥ 65 ans (n = 39) et de 112,45 cellules/μL chez les patients atteints de LCM âgés de < 65 ans (n = 28). Les valeurs médianes d'ASC des cellules CAR T anti-CD19 étaient de 876,48 cellules/μL·jour chez les patients atteints de LCM âgés de ≥ 65 ans et de 1 640,21 cellules/μL·jour chez les patients atteints de LCM âgés de < 65 ans.

Leucémie aiguë lymphoblastique

Après la perfusion d'une dose cible de 1×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg de Tecartus dans l'étude ZUMA-3 (phase 2), les cellules CAR T anti-CD19 ont présenté une expansion initiale rapide, suivie d'une diminution jusqu'à des valeurs proches des valeurs initiales après 3 mois. Le délai médian jusqu'au pic des cellules CAR T anti-CD19 se situait dans les 15 premiers jours suivant la perfusion de Tecartus.

Un résumé de la pharmacocinétique de Tecartus au fil du temps, fondé sur l'évaluation centrale par réponse globale, est fourni dans le Tableau 9.

Tableau 9 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du brexucabtagene autoleucel dans la phase 2 de l'étude ZUMA-3

| Nombre de cellules CAR T anti-CD19 | Patients présentant une rémission complète globale (RC/RCi) (N = 39) | Patients ne présentant pas de rémission complète ^a (N = 16) | Valeur P |
|---|--|--|---------------------|
| Pic (cellules/μL) Médiane [min ; max], n | 38,35 [1,31 ; 1 533,4], 36 ^b | 0,49 [0,00 ; 183,50], 14 ^b | 0,0001 ^c |
| ASC₀₋₂₈ (cellules/μL·jours) Médiane [min ; max], n | 424,03 [14,12 à 19 390,42], 36 ^b | 4,12 [0,00 ; 642,25], 14 ^b | 0,0001 ^c |

a. Trois des 39 patients ayant obtenu une RC ou une RCi et 2 des 16 patients n'ayant pas obtenu de RC/RCi ne disposaient d'aucune donnée relative aux cellules CAR T anti-CD19 pour toutes les visites suivant la perfusion.

b. Les rémissions incomplètes comprennent tous les patients n'ayant pas obtenu de RC/RCi dont la réponse est classée comme réponse de rémission incomplète avec récupération hématologique partielle, moelle osseuse hypoplasique ou aplasique sans blastes (N = 4), réponse partielle (N = 0), absence de réponse (N = 9), ou non évaluable (N = 3).

c. La valeur P est calculée par le test de Wilcoxon.

Le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 34,8 cellules/ μ L chez les patients atteints de LAL âgés de ≥ 65 ans ($n = 8$) et de 17,4 cellules/ μ L chez les patients atteints de LAL âgés de < 65 ans ($n = 47$). Les valeurs médianes d'ASC des cellules CAR T anti-CD19 étaient de 425,0 cellules/ μ L·jour chez les patients atteints de LAL âgés de ≥ 65 ans et de 137,7 cellules/ μ L·jour chez les patients atteints de LAL âgés de < 65 ans.

Chez les patients atteints de LCM et de LAL, le sexe n'a eu aucun impact significatif sur l'ASC_{Jour 0-28} et la C_{max} de Tecartus.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Tecartus est constitué de cellules T humaines génétiquement modifiées, par conséquent il n'existe pas de tests *in vitro* représentatifs, de modèles *ex vivo* ou modèle *in vivo* pour analyser précisément 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.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de ce traitement 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

Tecartus est stable pendant 1 an quand il est conservé congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C).

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Tecartus doit être conservé 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 des cellules autologues viables sont disponibles pour l'administration au patient. Le produit décongelé ne doit pas être recongelé.

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

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

Poche 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 en métal.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une irradiation peut entraîner l'inactivation du produit.

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

Tecartus 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 manipulant Tecartus doivent prendre des précautions 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 en métal de Tecartus.
- La poche de perfusion de Tecartus 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 perfusion 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 de perfusion pour détecter toute atteinte à son intégrité, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre les directives locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine (et contacter immédiatement Kite).

Décongélation

- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche.
- Décongeler Tecartus 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. Tecartus 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, Tecartus est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C). Toutefois, la perfusion de Tecartus doit commencer dans les 30 minutes suivant la décongélation complète.

Administration

- Pour un usage unique autologue uniquement.
- Il est impératif de disposer du tocilizumab et d'un équipement d'urgence 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.

- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration.
- Vérifier à nouveau que le numéro d'identification (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Tecartus.
- Amorcer la tubulure avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) avant la perfusion.
- Perfuser la totalité du contenu de la poche de Tecartus dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement la poche pendant la perfusion 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 pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité du traitement a été administrée.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

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

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle à Tecartus, 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 Tecartus doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.

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/1/20/1492/001

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

Date de première autorisation : 14 décembre 2020
Date du dernier renouvellement : 07 décembre 2023

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. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) 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 (des) fabricant(s) responsable(s) 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 Tecartus 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 Tecartus. 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.
- Dans le cadre de la formation de qualification des centres, veillant à ce que les professionnels de santé soient informés de la nécessité de contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour obtenir des recommandations sur le prélèvement et l'analyse d'échantillons de tumeurs à la suite de l'apparition d'une tumeur maligne secondaire.

Programme d'éducation : avant le lancement de Tecartus 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 Tecartus est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer Tecartus doivent recevoir un document de recommandations afin de :

- fournir des informations sur l'étude de suivi à long terme portant sur la sécurité et l'efficacité et sur l'importance de contribuer à une telle étude ;
- faciliter l'identification du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS ;
- faciliter la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS ;
- garantir une prise en charge adéquate du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS ;
- 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 ;
- avant de traiter tout patient, s'assurer qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient est disponible dans le centre. L'établissement de santé qualifié doit avoir accès aux doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent la 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 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 Tecartus ;
- la nécessité de signaler immédiatement tout symptôme à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité de l'endroit où Tecartus a été administré pendant au moins 4 semaines après la perfusion de Tecartus ;
- 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 |
|--|--|
| Afin de caractériser davantage l'efficacité et la sécurité à long terme de Tecartus chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute (r/r) et chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) r/r, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser une étude prospective basée sur les données d'un registre et en soumettre les résultats, selon un protocole approuvé. | LCM : 31 mars 2043 LAL : 31 décembre 2042 |

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|---|------------------|
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de Tecartus chez les patients adultes atteints de LCM réfractaire ou en rechute ainsi que le rapport bénéfice/risque chez les patients de sexe féminin, âgés et gravement malades, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats d'une étude prospective évaluant l'efficacité et la sécurité basée sur les données du registre utilisé pour caractériser l'efficacité et la sécurité à long terme de Tecartus, selon un protocole approuvé. | 30 avril 2027 |
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de Tecartus chez les patients adultes atteints de LAL réfractaire ou en rechute, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats du suivi de l'étude clinique ZUMA-3 (Partie 1 et Partie 2). | 31 octobre 2024 |
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme de Tecartus chez les patients adultes atteints de LAL réfractaire ou en rechute, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser et soumettre les résultats d'une étude prospective observationnelle basée sur les données d'un registre, selon un protocole approuvé. | 31 décembre 2027 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CASSETTE EN MÉTAL****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion
brexucabtagene autoleucel (cellules T viables CAR+)

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

Cellules T humaines autologues transduites avec un vecteur rétroviral codant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19.
Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

Contient : 0,4 à 2×10^8 cellules T viables CAR+.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Cryostor CS10 (contient du DMSO), albumine humaine, chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Une poche stérile pour perfusion.

Contenu : environ 68 mL 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.
Le médicament non utilisé ou les déchets doivent être éliminés selon les directives locales relatives au traitement des déchets des matières 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/1/20/1492/001

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

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion
brexucabtagene autoleucel (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

Contenu : environ 68 mL de dispersion cellulaire.

6. AUTRE

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

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion brexucabtagene autoleucel (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 Tecartus et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Tecartus vous soit administré
3. Comment Tecartus est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tecartus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Tecartus est un médicament de thérapie génique utilisé pour traiter le lymphome à cellules du manteau et la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez l'adulte. Il est utilisé lorsque les autres médicaments ont cessé d'agir chez vous (maladie réfractaire ou en rechute). Ce médicament est fabriqué spécialement à votre intention à partir de vos propres globules blancs modifiés et s'appelle brexucabtagene autoleucel.

Le lymphome à cellules du manteau et la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B sont des cancers d'un élément du système immunitaire (défenses de l'organisme). Ils affectent un type de globules blancs appelé les lymphocytes B. Dans le lymphome à cellules du manteau et la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B, les lymphocytes B ont une croissance incontrôlée et s'accumulent dans le tissu lymphoïde, la moelle osseuse et le sang.

Comment fonctionne Tecartus

Les globules blancs sont prélevés dans votre sang et sont génétiquement modifiés afin qu'ils puissent cibler les cellules cancéreuses de votre corps. Lorsque Tecartus est perfusé dans votre sang, les globules blancs modifiés tuent les cellules cancéreuses.

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

Tecartus ne doit jamais vous être administré

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez y être allergique, demandez conseil à votre médecin.

- si vous ne pouvez pas recevoir le médicament pour réduire le nombre de globules blancs dans votre sang (*chimiothérapie lymphodéplétive*) (voir également rubrique 3, Comment Tecartus est-il administré).

Avertissements et précautions

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

Analyses et vérifications

Avant de vous administrer Tecartus, votre médecin :

- vérifiera vos poumons, votre cœur, vos reins et votre tension artérielle ;
- vérifiera la présence de signes d'infection ou d'inflammation ; et décidera si vous avez besoin d'être traité avant de vous administrer Tecartus ;
- 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. 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 ;
- 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, de 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 ;
- vérifiera si vous avez déjà reçu un traitement qui s'attache à la protéine appelée CD19.

Dans certains cas, il pourrait ne pas être possible de poursuivre le traitement prévu avec Tecartus. Si la perfusion de Tecartus a été retardée de plus de deux semaines après que vous avez reçu la chimiothérapie lymphodéplétive, vous êtes susceptible de recevoir une autre chimiothérapie (voir également rubrique 3, Comment Tecartus est-il administré).

Après avoir reçu Tecartus

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère ou demandez une aide d'urgence immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Frissons, fatigue extrême, faiblesse, vertiges, céphalées, toux, essoufflement, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, nausées sévères, vomissements ou diarrhée qui peuvent être des symptômes d'une affection appelée *syndrome de relargage cytokinique*. Prenez votre température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après le traitement par Tecartus. 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 (exemple : température supérieure à 38 °C), 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.

Si un des éléments ci-dessus s'applique à votre cas (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

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

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

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

Enfants, adolescents et jeunes adultes

Tecartus ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'un lymphome à cellules du manteau ou les jeunes adultes âgés de moins de 26 ans atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B.

Autres médicaments et Tecartus

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

Avant que Tecartus 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 Tecartus.

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 lymphodéplétive pour préparer votre corps à recevoir les cellules de Tecartus ;
- pendant le traitement par Tecartus ;
- 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 Tecartus 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 Tecartus, informez votre médecin immédiatement.
- Un test de grossesse devra être effectué avant de commencer le traitement. Tecartus 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 Tecartus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tecartus peut causer des problèmes tels qu'une altération ou une diminution de la conscience, un état de confusion ou des convulsions dans les 8 semaines après son administration.

Vous ne devez pas conduire, utiliser des machines ou prendre part à des activités demandant de la vigilance pendant au moins 8 semaines après le traitement par Tecartus ou jusqu'à ce que votre médecin vous indique que vous avez totalement récupéré.

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

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. Il contient également du DMSO et de la gentamicine qui peuvent provoquer de graves réactions d'hypersensibilité.

3. Comment Tecartus est-il administré

Tecartus vous sera toujours administré par un professionnel de santé.

- Comme Tecartus 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 vers un site de fabrication pour fabriquer votre Tecartus. Deux à trois semaines sont généralement nécessaires pour fabriquer Tecartus, mais cette durée peut être variable.

Médicaments administrés avant le traitement par Tecartus

Quelques jours avant de recevoir Tecartus, vous recevrez une chimiothérapie lymphodéplétive, qui permettra aux globules blancs modifiés présents dans Tecartus de se multiplier dans votre corps quand le médicament vous sera administré.

Pendant les 30 à 60 minutes précédant l'administration de Tecartus, 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 diphenhydramine.

Comment Tecartus vous est administré

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

- Tecartus est administré en dose unique.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera une perfusion unique de Tecartus via un cathéter placé dans une veine (*perfusion intraveineuse*) pendant environ 30 minutes.
- Tecartus est la version génétiquement modifiée de vos globules blancs. Vos professionnels de santé manipulant le traitement prendront donc les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses et respecteront les directives locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine pour nettoyer ou éliminer tout objet ayant été en contact avec le traitement.

Après avoir reçu Tecartus

- Vous devez rester à proximité de l'hôpital où vous avez été traité(e) pendant au moins 4 semaines après avoir reçu le traitement par Tecartus. Votre médecin vous recommandera de revenir à l'hôpital chaque jour pendant au moins 10 jours ou de rester hospitalisé pendant les 10 premiers jours suivant le traitement par Tecartus. 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 votre établissement de santé 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. N'essayez pas de traiter vous-mêmes vos effets indésirables.

Tecartus peut provoquer des effets indésirables qui peuvent être graves ou mettre en jeu le pronostic vital. **Consultez en urgence votre médecin** si vous présentez l'un des effets indésirables suivants après la perfusion de Tecartus.

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- Fièvre, frissons, baisse de la pression artérielle pouvant provoquer des symptômes comme des sensations vertigineuses, des étourdissements, la présence de liquide dans les poumons, qui peuvent être graves, voire fatals (tous les symptômes d'une affection appelée *syndrome de relargage cytokinique*).
- Perte de conscience ou diminution de l'état de conscience, confusion ou perte de mémoire dues à des troubles de la fonction cérébrale, difficultés d'élocution ou discours confus, tremblements involontaires, convulsions, confusion soudaine avec agitation, désorientation, hallucinations ou irritabilité (*délire*).
- Fièvre, frissons, qui peuvent être les signes d'une infection.

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent sévères ou graves, prévenez immédiatement votre médecin.

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- Nombre anormalement bas de globules blancs qui peut augmenter le risque d'infection.
- Nombre bas de cellules qui facilitent la coagulation du sang (*thrombopénie*) : les symptômes peuvent inclure des saignements ou des bleus excessifs ou prolongés.
- Hypertension artérielle.
- Diminution du nombre de globules rouges (cellules qui transportent l'oxygène) qui peut vous faire ressentir une fatigue extrême avec une perte d'énergie.
- Fatigue extrême.
- Rythme cardiaque rapide ou lent.
- Diminution de la quantité d'oxygène atteignant les tissus corporels : les symptômes peuvent inclure des changements de couleur de la peau, une confusion, une respiration rapide.
- Essoufflement, toux.
- Saignement excessif.
- Nausées, constipation, diarrhée, douleur abdominale, vomissements.
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs osseuses, douleurs dans les mains ou les pieds.
- Manque d'énergie ou de force, faiblesse musculaire, difficulté à se mouvoir, spasmes musculaires.
- Maux de tête.
- Trouble du rein provoquant une rétention de liquide dans l'organisme, une accumulation de liquide dans les tissus (*œdème*), qui peut entraîner une prise de poids et des difficultés respiratoires.
- Augmentation des taux d'acide urique et de sucre (*glucose*) détectée par des analyses sanguines.
- Diminution des taux de sodium, de magnésium, de phosphate, de potassium ou de calcium détectée par des analyses sanguines.
- Diminution de l'appétit, douleur buccale.
- Troubles du sommeil, anxiété.
- Gonflement des membres, présence de liquide autour des poumons (*épanchement pleural*).
- Éruption cutanée ou problèmes cutanés.

- Faibles taux d'immunoglobulines montrés par des analyses sanguines, pouvant conduire à des infections.
- Augmentation des taux des enzymes hépatiques détectée par des analyses sanguines.
- Douleurs neurologiques.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Faible taux d'albumine détecté par les analyses sanguines.
- Taux élevé de bilirubine détecté par les analyses sanguines.
- Rythme cardiaque irrégulier (*arythmie*).
- Perte de contrôle des mouvements corporels.
- Bouche sèche, déshydratation, difficultés à avaler.
- Diminution du volume des urines (due aux problèmes rénaux décrits ci-dessus).
- Essoufflement (*insuffisance respiratoire*).
- Difficulté à respirer qui vous empêche de prononcer une phrase complète, toux due à la présence de liquide dans les poumons.
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Caillots sanguins : les symptômes peuvent inclure des douleurs dans la poitrine ou le haut du dos, des difficultés respiratoires, des crachats de sang ou des crampes, un gonflement dans une seule jambe, une peau chaude et foncée autour de la zone douloureuse.
- Modification de la capacité du sang à former des caillots (*coagulopathie*) : les symptômes peuvent inclure des saignements ou des bleus excessifs ou prolongés.
- Modifications de la vision qui rendent difficile de voir les choses (*troubles visuels*).
- Réactions liées à la perfusion : symptômes pouvant inclure des sensations vertigineuses ou des évanouissements, des rougeurs, une éruption cutanée, des démangeaisons, de la fièvre, un essoufflement ou des vomissements, une douleur abdominale et de la diarrhée.
- Hypersensibilité : symptômes tels que les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons, le gonflement et l'anaphylaxie.

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 Tecartus

Les informations suivantes sont destinées aux médecins uniquement.

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

Conserver ce produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide ≤ -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 Tecartus

La substance active est le brexucabtagene autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion). Chaque poche de perfusion à usage unique spécifique au patient contient une dispersion de cellules T viables CAR-positives anti-CD19 dans environ 68 mL pour une dose cible de 2×10^6 cellules T

viables CAR-positives anti-CD19/kg pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau et une dose cible de 1×10^6 cellules T viables CAR-positives anti-CD19/kg pour les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B.

Les autres composants (excipients) sont : Cryosor CS10 (contient du DMSO), chlorure de sodium, albumine humaine. Voir rubrique 2 « Tecartus contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la gentamicine résiduelle ».

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Comment se présente Tecartus et contenu de l'emballage extérieur

Tecartus 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

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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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/Tél : + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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.

<----->

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 Tecartus.

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

Tecartus 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 manipulant Tecartus doivent prendre des précautions 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 Tecartus doivent être décontaminés selon les directives locales relatives au traitement des déchets des 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 en métal de Tecartus.
- La poche de perfusion de Tecartus 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 perfusion 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 de perfusion pour détecter toute atteinte à son intégrité, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre les lignes directrices locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine (ou contacter immédiatement Kite).

Décongélation

- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche.
- Décongeler Tecartus 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. Tecartus 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, Tecartus est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C). Toutefois, la perfusion doit commencer dans les 30 minutes qui suivent la décongélation complète.

NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Administration

- Le traitement doit être administré au sein d'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 Tecartus.
- 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 et leurs services associés 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.
- Tecartus est réservé à un usage autologue uniquement.
- Tecartus 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 la poche pendant la perfusion 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 Tecartus a été perfusé, la poche de perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Le médicament non utilisé et les déchets ayant été en contact avec Tecartus (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément aux directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, les directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine doivent être suivies, ce qui peut inclure le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Tecartus doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSURs concernant le brexucabtagene autoleucel, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) issues des essais cliniques, de la littérature et des notifications spontanées, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le brexucabtagene autoleucel et les ICANS constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit concernant le brexucabtagene autoleucel doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au brexucabtagene autoleucel, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du brexucabtagene autoleucel demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.