

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rKYMRIAH^{MD}

Tisagenlecleucel

Suspension de cellules en sac pour perfusion intraveineuse contenant
1,2 x 10⁶ à 6,0 x 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables

Standard Novartis

Antinéoplasique et immunomodulateur

« KYMRIAH^{MD}, qui est indiqué chez :

- les adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant KIMRIAH^{MD}, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

KIMRIAH^{MD}, qui est indiqué pour le traitement :

- des enfants et des jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus;
- des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions. »

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date de l'autorisation initiale :
5 septembre 2018

Date de révision :
19 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263500
KYMRIAH est une marque déposée.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débiliteuse. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|---------|
| INDICATIONS, (1) | 08/2020 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques (4.1) | 08/2020 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration (4.3) | 08/2020 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, (8) | 08/2020 |
| INDICATIONS, (1) | 02/2022 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, posologie recommandée et modification posologique (4.2) | 02/2022 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration (4.3) | 02/2022 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, (8) | 02/2022 |

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans) | 4 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2 | CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 | ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 5 |
| 4 | POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| | 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| | 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 6 |
| | 4.3 Administration | 7 |
| | 4.4 Dose omise..... | 9 |
| 5 | SURDOSAGE | 9 |
| 6 | FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 9 |
| | Description..... | 10 |
| 7 | MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 10 |
| | 7.1 Populations particulières..... | 17 |
| | 7.1.1 Femmes enceintes | 17 |
| | 7.1.2 Femmes qui allaitent | 17 |
| | 7.1.3 Enfants (< 18 ans) | 17 |
| | 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)..... | 18 |
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES | 18 |
| | 8.1 Aperçu des effets indésirables | 18 |
| | 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques | 19 |
| | 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives | 33 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 35 |
| | 9.1 Aperçu..... | 35 |
| | 9.2 Interactions médicament-médicament | 35 |
| | 9.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire | 36 |
| 10 | MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 36 |
| | 10.1 Mode d'action | 36 |
| | 10.2 Pharmacodynamie..... | 36 |
| | 10.3 Pharmacocinétique..... | 36 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 39 |
| | 11.1 Incompatibilités | 39 |
| | 11.2 Précautions particulières de conservation | 39 |
| | 11.3 Précautions particulières d'élimination..... | 39 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 40 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | 41 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 41 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 42 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 52 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KYMRIAH^{MD} (tisagenlecleucel) est un traitement immunocellulaire par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigé contre l'antigène CD19 indiqué pour le traitement :

- des enfants et des jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus.
- des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.
- des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique.

1.1 Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez des enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle du LDGCB et du LF n'a été menée chez des patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'innocuité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2 CONTRE-INDICATIONS

KYMRIAH est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au tisagenlecleucel ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du produit, y compris le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le dextran 40. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est un effet indésirable menaçant le pronostic vital et qui est courant chez les patients recevant le tisagenlecleucel en perfusion. Il faut surveiller les signes de SRC après le traitement par le tisagenlecleucel. Prodiguer les soins de soutien qui s'imposent (voir la section Description de certains effets indésirables et la section Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Syndrome de relargage de cytokines).

Des effets neurotoxiques, qui peuvent être graves ou menacer le pronostic vital, peuvent survenir après le traitement par le tisagenlecleucel, entre autres en même temps qu'un SRC. Il faut surveiller l'apparition de manifestations neurologiques après le traitement par le tisagenlecleucel. Prodiguer les soins de soutien qui s'imposent (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le tisagenlecleucel doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Kymriah doit être administré dans un centre de traitement certifié par Novartis Pharma Canada inc. Le traitement doit être entrepris sous la direction et la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement des cancers hématologiques et formé pour administrer Kymriah et prendre en charge des patients traités par ce médicament.

- De façon générale, la fabrication et la libération de Kymriah prennent de 3 à 4 semaines.
- Le matériel de leucaphérèse des patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou aux tests de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC) et dont la maladie est active ne sera pas accepté aux fins de la fabrication de Kymriah. Le dépistage des infections actives par le VHB et le VHC et de l'infection par le VIH doit être effectué conformément aux lignes directrices cliniques *avant* le prélèvement des cellules qui serviront à la fabrication de Kymriah.

4.1 Considérations posologiques

- Réservé à un usage autologue – juste avant la perfusion, vérifier que l'identité du patient correspond aux renseignements qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion destiné(s) au

patient.

- Pour l'administration intraveineuse seulement. Ne PAS utiliser de filtre de leucoréduction.
- Kymriah est destiné à un traitement unique.
- Veiller à ce qu'au moins 2 doses de tocilizumab par patient et le matériel d'urgence soient disponibles avant la perfusion. Le personnel du centre de traitement doit s'assurer d'avoir accès à des doses additionnelles de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent l'administration de la dose précédente (voir le Tableau 7-1).

Leucémie ou lymphome du système nerveux central (SNC) évolutif

- L'expérience acquise avec Kymriah chez les patients atteints d'une leucémie du SNC évolutive ou d'un lymphome du SNC évolutif est limitée. Le rapport risques-bénéfices de Kymriah n'a pas été établi dans ces populations.

Affections concomitantes

- Les patients atteints d'un trouble évolutif du système nerveux central (SNC) ou d'une altération de la fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque ont été exclus des études cliniques. Ces patients sont probablement plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables rapportés après la perfusion de Kymriah et devront par conséquent faire l'objet d'une surveillance accrue et d'une prise en charge plus poussée.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Kymriah est un traitement à dose unique qui s'administre en une seule fois, dans un ou plusieurs sacs pour perfusion propres au patient.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B :

- Patients pesant ≤ 50 kg : de $0,2$ à $5,0 \times 10^6$ lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*) viables/kg de poids corporel.
- Patients pesant > 50 kg : de $0,1$ à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire récidivants ou réfractaires :

- De $0,6$ à $6,0 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez des enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de LF.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'innocuité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.3 Administration

Préparation du patient avant la perfusion de Kymriah

Traitement de conditionnement préalable (lymphodéplétion)

- Confirmer la disponibilité de Kymriah avant d'entreprendre la lymphodéplétion.

Pour les indications relatives à la LAL à cellules B et au LDGCB, il est recommandé d'effectuer la perfusion de Kymriah de 2 à 14 jours après la lymphodéplétion. Dans le cas de l'indication relative au LF, il est recommandé d'effectuer la perfusion de Kymriah de 2 à 6 jours après la lymphodéplétion.

La chimiothérapie visant la lymphodéplétion peut être omise si le patient présente une importante cytopénie, par exemple si la numération des leucocytes se situe à moins de 1000 cellules/microlitre dans la semaine qui précède la perfusion.

Si plus de 4 semaines s'écoulent entre la fin de la lymphodéplétion et la perfusion de Kymriah et que la numération des leucocytes est > 1000 cellules/microlitre, le patient doit subir une nouvelle lymphodéplétion avant de recevoir Kymriah.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

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

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé :

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

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire récidivants ou réfractaires

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

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

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé au lieu de la fludarabine et du cyclophosphamide :

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

Prémédication

Afin de réduire au minimum le risque de réactions aiguës liées à la perfusion, il est recommandé d'administrer une prémédication composée d'acétaminophène/paracétamol et de diphenhydramine ou d'un autre antihistaminique H₁ dans les 30 à 60 minutes précédant la perfusion de Kymriah. L'emploi prophylactique de corticostéroïdes systémiques doit être évité, car ces médicaments peuvent nuire à l'activité de Kymriah (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Évaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Kymriah devra être retardé chez certains patients qui présentent des facteurs de risque liés à l'innocuité, notamment (voir aussi la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) :

- Effets indésirables graves non résorbés (en particulier les réactions pulmonaires et cardiaques ou l'hypotension) découlant de chimiothérapies antérieures
- Infection évolutive non maîtrisée
- Réaction du greffon contre l'hôte évolutive
- Aggravation clinique significative de la charge leucémique ou évolution rapide du lymphome à la suite de la lymphodéplétion

Préparation de Kymriah pour la perfusion

Confirmation de l'identité du patient : Avant la perfusion de Kymriah, il faut vérifier que l'identité du patient correspond aux éléments d'identification qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion de Kymriah.

Inspection et décongélation du ou des sacs pour perfusion : Il faut coordonner la décongélation de Kymriah avec le moment de sa perfusion. Ainsi, on doit confirmer à l'avance à quel moment la perfusion sera effectuée, et ajuster l'heure de la décongélation de sorte que Kymriah soit prêt à être perfusé dès que le receveur le sera.

Le sac pour perfusion doit être placé à l'intérieur d'un second sac, afin d'éviter un déversement en cas de fuite et pour protéger les ports de toute contamination durant la décongélation. Avant la décongélation, le sac pour perfusion doit faire l'objet d'un examen visant à déceler la présence de déchirures ou de fissures. Kymriah doit être décongelé à 37 °C en le plongeant dans un bain d'eau ou à l'aide d'une méthode de décongélation à sec, jusqu'à ce qu'aucune glace ne soit visible dans le sac pour perfusion. Le sac doit être immédiatement retiré de l'appareil de décongélation, et il faut éviter qu'il demeure à 37 °C après la décongélation.

Il faut inspecter visuellement le contenu du sac de perfusion décongelé afin de déceler la présence de cellules agglutinées. S'il persiste des cellules agglutinées visibles, mélanger doucement le contenu du sac. Les petits agglutinats de matières cellulaires devraient se disperser en remuant doucement le contenu du sac.

Une fois Kymriah décongelé et à la température ambiante (entre 20 et 25 °C), il doit être perfusé dans les 30 minutes (incluant toute période d'interruption durant la perfusion), de façon à maintenir la viabilité maximale du produit.

Si plus d'un sac a été reçu pour le traitement, les autres sacs ne doivent pas être décongelés avant que le contenu du premier ait été perfusé de façon sécuritaire.

Si le sac de Kymriah semble être endommagé ou avoir une fuite ou encore si les cellules agglutinées ne se sont pas dispersées, il ne faut pas procéder à la perfusion, et le sac et son contenu doivent être éliminés conformément aux procédures locales de biosécurité. Il faut ensuite communiquer avec Novartis par téléphone au 1-833-395-2278.

Administration

Kymriah ne doit pas être manipulé. Par exemple, Kymriah ne doit **pas** être lavé (centrifugé et remis en suspension dans un nouveau milieu) avant sa perfusion. Tout le contenu du sac pour perfusion doit être administré.

Kymriah doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse exempte de latex. Ne pas utiliser de filtre de leucoréduction. La perfusion doit être effectuée à raison de 10 à 20 mL par minute, par gravité. Une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée pour préparer la tubulure avant la perfusion et pour la rincer après celle-ci. Lorsque le volume complet de Kymriah a été perfusé, le sac pour perfusion de Kymriah doit être rincé au moyen de 10 à 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en effectuant une purge rétrograde, pour assurer la perfusion du plus grand nombre de cellules possible.

Au cours des essais cliniques, l'administration de faibles volumes de Kymriah était également effectuée par injection intraveineuse rapide. Pour obtenir des précisions sur les précautions particulières d'élimination, voir la section **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**.

Surveillance après la perfusion

Il faut évaluer les patients traités par Kymriah à 2 ou 3 reprises durant au moins la première semaine qui suit la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme d'un syndrome de relargage de cytokines, d'une manifestation neurologique et d'autres effets toxiques. Les médecins doivent envisager l'hospitalisation du patient dès les premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage de cytokines et/ou de manifestations neurologiques.

Il faut dire aux patients qu'ils doivent demeurer à proximité (à moins de 2 heures de route) d'un établissement médical certifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

4.4 Dose omise

Sans objet

5 SURDOSAGE

Sans objet

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 6-1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-------------------------|---|--|
| Perfusion intraveineuse | Suspension de cellules pour perfusion dans un ou plusieurs sacs. De $1,2 \times 10^6$ à $6,0 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables, en suspension dans un ou plusieurs sacs pour perfusion propres au patient. Le volume contenu dans le sac pour perfusion varie de 10 mL à 50 mL. | Albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4). |

Description

Kymriah est un traitement immunocellulaire renfermant du tisagenlecleucel, soit des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dirigé contre l'antigène CD19.

Apparence : suspension de cellules incolore ou jaunâtre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patients traités par Kymriah ne doivent pas faire de dons de sang, d'organes, de tissus, de sperme, d'ovocytes ou d'autres types de cellules.

Le traitement ne doit être administré que dans un établissement de traitement dont le personnel est pleinement qualifié et qui est agréé pour la prise en charge des patients recevant Kymriah par perfusion. Le personnel pleinement qualifié administrera Kymriah en prenant les précautions qui s'imposent chez les patients immunodéprimés. Du matériel d'urgence doit être accessible avant la perfusion et durant la période de rétablissement. Voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les lignes directrices locales sur les soins de soutien aux patients immunodéprimés recevant une chimiothérapie doivent être suivies, y compris pour la prise en charge des infections.

Cancers secondaires

Les patients traités par Kymriah sont à risque de cancers secondaires ou de récurrence de leur cancer. Il faudra les surveiller pour le reste de leur vie pour détecter la présence de cancers secondaires. Le cas échéant, il faut communiquer avec la société pour obtenir des instructions

concernant les échantillons du patient à prélever aux fins d'analyse (mykymriah.cart@novartis.com ou 1 833 395-2278).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison de la survenue possible d'effets neurotoxiques, le patient qui reçoit Kymriah est exposé à un risque d'altération de la conscience, de diminution du niveau de conscience ou de la coordination, ou de convulsions dans les 8 semaines qui suivent la perfusion. Il faut conseiller au patient de s'abstenir de conduire un véhicule ou de s'adonner à des activités potentiellement dangereuses, telles que le maniement de machinerie lourde ou de machines potentiellement dangereuses, au cours de cette période.

Système endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois graves, ont été observés chez des patients ayant reçu Kymriah. Afin de réduire au minimum le risque de syndrome de lyse tumorale, les patients qui présentent un taux élevé d'acide urique ou une charge tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou un autre agent prophylactique, avant la perfusion de Kymriah. Les signes et les symptômes du syndrome de lyse tumorale ainsi que les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire, notamment l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, l'insuffisance rénale aiguë et la hausse de la lactate déshydrogénase (LDH), doivent être surveillés et pris en charge conformément aux lignes directrices standard.

Système immunitaire

Syndrome de relargage de cytokines

Des cas de syndrome de relargage de cytokines (SRC), dont certains ont menacé le pronostic vital ou causé la mort, sont fréquemment survenus après la perfusion de Kymriah. Dans presque tous les cas, le SRC est survenu de 1 à 10 jours (intervalle médian : 3 jours; min.-max. : 1 à 22 jours) après la perfusion de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, de 1 à 9 jours (intervalle médian : 3 jours; min.-max. : 1 à 51 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LDGCB et de 1 à 14 jours (intervalle médian : 4 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LF. Le délai médian de résolution du SRC était de 8 jours (min.-max. : 1 à 36 jours) chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 7 jours chez les patients atteints de LDGCB (min.-max. : 2 à 30 jours) et de 4 jours (min.-max. : 1 à 24 jours) chez les patients atteints de LF.

Les signes et symptômes du SRC peuvent comprendre : forte fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, éruption cutanée, anorexie, fatigue, céphalées, hypotension, dyspnée, tachypnée, tachycardie et hypoxie. Des cas de défaillance viscérale, incluant l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'atteinte hépatique s'accompagnant d'une hausse des taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale, peuvent également être observés. De plus, une coagulation intravasculaire disséminée (CID) accompagnée d'un faible taux de fibrinogène, un syndrome de fuite capillaire (SFC), un syndrome d'activation macrophagique (SAM) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) peuvent survenir en contexte de SRC. Il convient de surveiller étroitement les patients afin de pouvoir déceler tout signe, symptôme ou anomalie des résultats

d'épreuves de laboratoire associés à ces manifestations, y compris la fièvre, comme il est décrit ci-dessus. Pour l'apparition des manifestations neurologiques, voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Manifestations neurologiques** ci-dessous.

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

La prise en charge du SRC est fondée sur le tableau clinique du patient et l'algorithme de prise en charge du SRC présenté au Tableau 7-1. Un traitement à base d'agents anti-interleukine-6, tels que le tocilizumab, a été administré dans des cas de SRC modéré ou grave associé à Kymriah. Il faut s'assurer qu'au moins 2 doses de tocilizumab par patient soient disponibles sur place avant la perfusion de Kymriah. Le personnel des centres de traitement doit s'assurer d'avoir accès à des doses additionnelles de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent l'administration de la dose précédente (voir le Tableau 7-1). En cas d'urgence menaçant le pronostic vital, des corticostéroïdes peuvent être administrés. Le tisagenlecleucel poursuit son expansion et persiste à la suite de l'administration du tocilizumab et des corticostéroïdes. Les patients présentant une dysfonction cardiaque d'importance clinique doivent être pris en charge selon les normes de soins intensifs, et des examens tels que l'échocardiographie devraient être envisagés. L'utilisation d'antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas recommandée pour la prise en charge du SRC associé à Kymriah.

Les facteurs de risque de SRC grave chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B sont : charge tumorale élevée avant la perfusion de Kymriah, charge tumorale non maîtrisée ou accélération de la croissance tumorale suivant la chimiothérapie de lymphodéplétion, infection évolutive et apparition d'une fièvre ou d'un SRC peu après la perfusion de Kymriah. La présence d'une charge tumorale élevée a été reconnue comme un facteur de risque d'apparition d'un SRC grave chez les patients adultes atteints de LDGCB.

Avant l'administration de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, il faut tenter de réduire et de maîtriser la charge tumorale.

Pour toutes les indications, des mesures tant prophylactiques que thérapeutiques appropriées doivent être prises contre les infections, et il faut s'assurer que toute infection existante s'est résorbée. Des infections peuvent aussi survenir durant le SRC, augmentant ainsi le risque de manifestation mortelle. Dans ce contexte, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés plus fréquemment, conformément aux normes de soins locales, ce qui comprend la prise en charge par l'administration d'un cryoprécipité ou d'un concentré de fibrinogène. En outre, une coagulopathie d'importance clinique est souvent observée en présence d'un SRC modéré à grave (grades 3 et 4) et elle peut persister même si le SRC commence à se résorber sur le plan clinique.

Un algorithme détaillé de prise en charge du SRC est présenté au Tableau 7-1 ci-dessous.

Tableau 7-1 Algorithme de prise en charge du SRC

| Gravité du SRC | Traitement symptomatique | Tocilizumab | Corticostéroïdes |
|---|---|--|--|
| <p>Grade 1 Symptômes légers nécessitant un traitement symptomatique seulement, p. ex. :</p> <ul style="list-style-type: none"> – faible fièvre – fatigue – anorexie – etc. | <p>Exclure les autres causes (p. ex. infection) et traiter les symptômes spécifiques avec, par exemple, des antipyrétiques, des antiémétiques, ou des analgésiques. En présence d'une neutropénie, administrer des antibiotiques conformément aux lignes directrices locales.</p> | Sans objet | Sans objet |
| <p>Grade 2 Symptômes nécessitant une intervention modérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – forte fièvre – hypoxie – hypotension légère | <p>Antipyrétiques, oxygène, liquides par voie intraveineuse et/ou traitement vasopresseur à faible dose, au besoin</p> | <p>Si aucune amélioration n'est observée à la suite du traitement symptomatique, administrer du tocilizumab par voie i.v. sur 1 heure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (max. 800 mg) si le poids corporel du patient est \geq 30 kg; - 12 mg/kg si le poids corporel du patient est < 30 kg. <p>En l'absence d'amélioration, répéter l'administration toutes les 8 heures (4 doses maximum au total)*.</p> | <p>Si aucune amélioration n'est observée dans les 12 à 18 heures suivant l'administration du tocilizumab, administrer une dose quotidienne de 2 mg/kg de méthylprednisolone (ou un équivalent), par voie i.v. jusqu'à ce que le traitement vasopresseur et l'oxygène ne soient plus requis, puis réduire progressivement la dose*.</p> |
| <p>Grade 3 Symptômes nécessitant une intervention énergétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène à haut débit ou - hypotension nécessitant l'administration d'un agent vasopresseur à forte dose ou de plus d'un agent vasopresseur | <p>Oxygène à haut débit Liquides par voie intraveineuse et traitement vasopresseur à forte dose Traiter les autres effets toxiques sur les organes conformément aux lignes directrices locales.</p> | | |
| <p>Grade 4 Symptômes menaçant le pronostic vital :</p> <ul style="list-style-type: none"> - instabilité hémodynamique malgré l'administration intraveineuse de | <p>Ventilation mécanique Liquides par voie intraveineuse et traitement vasopresseur à forte dose</p> | | |

| Gravité du SRC | Traitement symptomatique | Tocilizumab | Corticostéroïdes |
|--|---|--------------------|-------------------------|
| liquides et le traitement vasopresseur - aggravation de la détresse respiratoire - détérioration rapide de l'état clinique | Traiter les autres effets toxiques sur les organes conformément aux lignes directrices locales. | | |

* En l'absence d'amélioration à la suite de l'administration du tocilizumab et des corticostéroïdes, envisager l'administration de traitements inhibiteurs des cytokines et des lymphocytes T conformément à la politique de l'établissement et aux lignes directrices publiées.

D'autres stratégies de prise en charge du SRC peuvent être mises en œuvre en se fondant sur les lignes directrices de l'établissement ou les lignes directrices universitaires appropriées.

Réactions d'hypersensibilité

Kymriah renferme du dextran 40 et du diméthylsulfoxyde (DMSO). Il est connu que ces deux excipients peuvent provoquer une réaction anaphylactique après une administration parentérale. Tous les patients devraient être surveillés étroitement durant la perfusion.

Infections et neutropénie fébrile

Les patients qui présentent une infection évolutive non maîtrisée ne doivent pas entreprendre le traitement par Kymriah avant que l'infection soit résolue. Une prophylaxie anti-infectieuse suivant les lignes directrices habituelles et fondée sur le degré d'immunosuppression antérieur doit être administrée avant la perfusion de Kymriah.

Il est connu que les patients qui participent aux études sur le tisagenlecleucel ont un risque plus élevé d'infection au moment de l'inscription ainsi qu'un risque plus élevé d'affections intercurrentes en raison de la neutropénie, de l'immunosuppression, de la chimiothérapie de lymphodéplétion et d'un déficit en lymphocytes B dû à l'action directe du tisagenlecleucel perfusé. Une neutropénie prolongée (de grade 3 ou 4 qui n'est pas résolue après 28 jours) joue un rôle important dans le risque d'infections après la perfusion du tisagenlecleucel (voir la section **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital et mortelles, sont survenues après la perfusion de Kymriah. Il convient de surveiller les patients afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme d'infection et les traiter de façon appropriée. Au besoin, des antibiotiques prophylactiques doivent être administrés, et le patient doit faire l'objet d'épreuves de surveillance des infections avant et durant le traitement par Kymriah. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et la prise en charge du SRC concomitant.

Une neutropénie fébrile a été observée à la suite de la perfusion de Kymriah, parfois en concomitance avec le SRC. En présence d'une neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge de façon appropriée au moyen d'antibiotiques à large spectre, de liquides et de soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Chez les patients qui présentent une rémission complète après l'administration de Kymriah, les faibles taux d'immunoglobulines qui en résultent peuvent augmenter le risque d'infection. Chez les patients dont les taux d'immunoglobulines sont faibles, des mesures préventives telles que le traitement de substitution aux immunoglobulines et une attention portée rapidement aux signes

et aux symptômes d'infection doivent être mises en œuvre, en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices particulières habituelles.

Cytopénies prolongées

Il se peut que le patient continue de présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion et de Kymriah, et celle-ci doit être prise en charge conformément aux lignes directrices habituelles. Chez la majorité des patients qui présentaient une cytopénie au 28^e jour suivant le traitement par Kymriah, celle-ci s'est atténuée pour atteindre le grade 2 ou moins dans les 3 mois qui ont suivi le traitement chez les enfants atteints de LAL à cellules B et les patients atteints de LDGCB, et dans les 6 mois chez les patients atteints de LF. La neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Les facteurs de croissance myéloïde, notamment le facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages, peuvent aggraver les symptômes du syndrome de relargage de cytokines; leur administration n'est donc pas recommandée au cours des 3 semaines suivant la perfusion de Kymriah ni avant que le syndrome de relargage de cytokines se soit résorbé.

La gravité et la durée de la cytopénie peuvent également être influencées par l'administration de chimiothérapies et de radiothérapies antérieures et leur intensité, de même que par les antécédents de cytopénies chroniques et la dépression médullaire.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie et une agammaglobulinémie peuvent survenir à la suite de la perfusion de Kymriah. Il convient de surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par Kymriah. Chez les patients affichant de faibles taux d'immunoglobulines, des mesures préventives, comme des précautions visant à éviter les infections, une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif aux immunoglobulines, devraient être mises en place en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices habituelles.

Vaccins vivants

Aucune étude n'a été menée en vue de déterminer l'innocuité d'une immunisation au moyen de vaccins vivants durant ou après le traitement par Kymriah. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Kymriah et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par Kymriah.

Allogreffe de cellules souches antérieure

Il est recommandé que les patients évitent de subir une allogreffe de cellules souches dans les 4 mois qui précèdent l'administration de Kymriah, en raison de l'augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte attribuable à Kymriah. La leucaphérèse aux fins de la fabrication de Kymriah devrait être réalisée au moins 12 semaines après l'allogreffe de cellules souches.

Réactivation virale

Une réactivation virale, notamment une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B, dont Kymriah, et peut entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès du patient.

Traitement anti-CD19 antérieur

L'expérience clinique de l'emploi de Kymriah chez des patients ayant déjà été exposés à un traitement anti-CD19 est limitée. Kymriah n'est pas recommandé chez un patient ayant fait une récurrence se manifestant par une leucémie CD19-négative après un traitement anti-CD19.

Interférence avec les épreuves sérologiques

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer Kymriah et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif (voir la section **9.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire**).

Neurologique

Des effets neurotoxiques, plus particulièrement des signes et symptômes d'encéphalopathie, de la confusion et/ou un delirium peuvent survenir lors de l'administration de Kymriah et ceux-ci peuvent être graves ou menacer le pronostic vital. Les autres manifestations comprennent une diminution du niveau de conscience, des convulsions, de l'aphasie et une difficulté à parler. La majorité des effets neurotoxiques étaient transitoires et sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Le délai médian d'apparition des premières manifestations neurologiques survenues à n'importe quel moment après la perfusion de Kymriah était de 8 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 6 jours chez les patients atteints de LDGCB et de 9 jours chez les patients atteints de LF. Le délai médian de rétablissement était de 7 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 13 jours chez ceux atteints de LDGCB et de 2 jours chez ceux atteints d'un LF.

Les manifestations neurologiques peuvent être concomitantes au SRC ou encore se produire après sa disparition ou en l'absence de celui-ci (voir la section **8 EFFETS INDÉSIRABLES, Manifestations neurologiques ou neurotoxiques**).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des manifestations neurologiques. En présence de telles complications, les patients devraient être soumis à des examens et pris en charge conformément aux normes de soins locales et en tenant compte de la physiopathologie sous-jacente.

Il faut envisager la possibilité que les patients aux prises avec des manifestations neurologiques contractent des infections opportunistes touchant le système nerveux central. Par conséquent, des évaluations à visée diagnostique appropriées doivent être réalisées.

Santé sexuelle

Reproduction

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de Kymriah.

Les hommes qui ont reçu Kymriah et ont une vie sexuelle active doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'exposition au médicament pour formuler une recommandation quant à la durée de contraception nécessaire après un traitement par Kymriah.

Tout projet de tomber enceinte ou de concevoir un enfant après un traitement par Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut expliquer au patient les risques auxquels pourraient être exposés le fœtus et la femme enceinte.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'effet de Kymriah sur la fertilité chez la femme et chez l'homme. Aucune étude sur les effets de Kymriah sur la fertilité n'a été menée chez l'animal.

Risques pour le fœtus

Il existe un risque de toxicité fœtale avec Kymriah. On ignore si l'administration de Kymriah pose un risque pour la femme enceinte ou le fœtus, mais on sait que les cellules qui constituent Kymriah peuvent atteindre le fœtus. Cette transmission peut causer une toxicité fœtale, notamment une lymphocytopenie intéressant les lymphocytes B. L'administration de Kymriah n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte, et la grossesse suivant le traitement par Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut informer les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer du risque auquel le fœtus pourrait être exposé. Consulter les renseignements thérapeutiques relatifs à la chimiothérapie de lymphodéplétion pour plus d'information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent ce type de chimiothérapie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Kymriah n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de Kymriah chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été menée chez l'animal dans le but d'évaluer si l'administration de Kymriah à une femme enceinte peut nuire au fœtus.

On ignore si Kymriah peut être transféré au fœtus. En raison du mode d'action du médicament, la femme enceinte qui a reçu Kymriah pourrait présenter une hypogammaglobulinémie et, si les cellules transduites traversent le placenta, elles pourraient causer une toxicité fœtale comprenant une lymphocytopenie touchant les lymphocytes B. De même, il importe d'évaluer la présence d'une hypogammaglobulinémie chez les nouveau-nés de mères traitées par Kymriah.

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent faire un test de grossesse avant le début du traitement par Kymriah.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si les cellules de Kymriah passent dans le lait humain. Les risques pour le nourrisson ne peuvent être exclus. Les femmes qui allaitent doivent être informées des risques auxquels pourrait être exposé le nourrisson.

L'allaitement à la suite de l'administration de Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou du LF.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'efficacité et l'innocuité de Kymriah n'ont pas été établies dans cette population (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section **10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité a porté sur un total de 291 patients (comprenant des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, de LDGCB et de LF) traités par Kymriah dans le cadre de trois études multicentriques déterminantes.

Enfants et jeunes adultes (âgés de 3 à 25 ans) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 79 enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire ayant reçu une perfusion de Kymriah au cours de l'étude multicentrique déterminante CCTL019B2202 (B2202, ELIANA).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 40 %) durant les 8 semaines suivant la perfusion étaient le syndrome de relargage de cytokines (77 %), les infections (72 %), l'hypogammaglobulinémie (53 %) et la pyrexie (42 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 89 % des patients.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion (82 % des patients) qu'après plus de 8 semaines suivant la perfusion (51 % des patients).

Six décès non liés à la progression de la maladie sont survenus après la perfusion de Kymriah, dont 1 décès attribuable à une hémorragie cérébrale dans les 30 jours suivant la perfusion et 5 décès survenus plus de 30 jours après celle-ci, attribuables à des infections (infection bactérienne des voies respiratoires inférieures et mycose généralisée), à une encéphalite (cause incertaine), à une maladie hépatobiliaire et à une cause inconnue.

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 115 patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire ayant reçu une perfusion de Kymriah au cours d'une étude multicentrique internationale, c'est-à-dire l'étude clinique déterminante en cours CCTL019C2201 (C2201, JULIET).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (> 25 %) étaient le SRC (57 %), les infections (58 %), la pyrexie (35 %), la diarrhée (31 %), les nausées (29 %), l'hypotension (25 %) et la fatigue (27 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 88 % des patients. Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 et de grade 4 les plus fréquents étaient les infections (34 %) et le SRC (23 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion (82 % des patients) qu'après plus de 8 semaines suivant la perfusion (48 % des patients).

Lymphome folliculaire (LF)

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 97 patients ayant reçu une perfusion de Kymriah au cours d'une étude multicentrique multinationale, c'est-à-dire l'étude clinique déterminante en cours CCTL019E2202.

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

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 76 % des patients. Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 et de grade 4 les plus fréquents étaient les infections (16 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion (69 % des patients) qu'après plus de 8 semaines suivant la perfusion (42 % des patients).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles à la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et à l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenus durant les essais cliniques (Tableau 8-1 et Tableau 8-2) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système et classe d'organes. Ainsi, au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence obéissent à la convention CIOMS III et se déclinent comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire (≥ 3 à 25 ans)

Tableau 8-1 LAL à cellules B : Effets indésirables médicamenteux survenus chez ≥ 10 % des sujets au cours des études cliniques¹

| Effets indésirables | B2202 (N = 79) | | |
|--|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |
| Troubles du sang et du système lymphatique | | | |
| Neutropénie fébrile | 34 | 32 | 3 |
| Anémie | 32 | 11 | 0 |
| Hémorragie ^{a)} | 32 | 8 | 3 |
| Neutropénie | 14 | 3 | 9 |
| Thrombocytopénie | 11 | 4 | 8 |
| Troubles cardiaques | | | |
| Tachycardie ^{b)} | 24 | 3 | 1 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Vomissements | 32 | 1 | 0 |
| Diarrhée | 29 | 1 | 0 |
| Nausées | 27 | 3 | 0 |
| Douleur abdominale ^{c)} | 18 | 3 | |
| Constipation | 18 | 0 | 0 |
| Troubles généraux et touchant le point d'administration | | | |
| Pyrexie | 42 | 10 | 3 |
| Douleur ^{d)} | 25 | 3 | 0 |
| Fatigue ^{e)} | 23 | 0 | 0 |
| Œdème ^{f)} | 23 | 8 | 0 |
| Troubles hépatobiliaires | | | |
| Augmentation du taux d'enzymes hépatiques ^{g)} | 30 | 14 | 4 |
| Troubles du système immunitaire | | | |
| Syndrome de relargage de cytokines | 77 | 22 | 27 |
| Hypogammaglobulinémie ^{h)} | 53 | 13 | 0 |
| Infections et infestationsⁱ⁾ | | | |
| Infections – agent pathogène non précisé | 57 | 18 | 9 |
| Troubles infectieux viraux | 37 | 19 | 3 |
| Troubles infectieux bactériens | 29 | 15 | 1 |
| Troubles infectieux fongiques | 15 | 5 | 4 |
| Épreuves de laboratoire | | | |
| Hausse du rapport international normalisé | 11 | 0 | 0 |

| Effets indésirables | B2202 (N = 79) | | |
|--|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |
| Diminution du taux sérique de ferritine | | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | |
| Baisse de l'appétit | 38 | 14 | 1 |
| Hypocalcémie | 20 | 6 | 0 |
| Hypoalbuminémie | 14 | 1 | 0 |
| Hyperuricémie | 11 | 1 | 0 |
| Hyperglycémie | 10 | 5 | 0 |
| Hyperferritinémie | 10 | 3 | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | | |
| Douleur musculosquelettique ^{l)} | 24 | 4 | 0 |
| Arthralgie | 14 | 1 | 0 |
| Myalgie | 13 | 0 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Céphalées ^{k)} | 35 | 3 | 0 |
| Encéphalopathie ^{l)} | 30 | 9 | 0 |
| Troubles psychiatriques | | | |
| Delirium ^{m)} | 19 | 4 | 0 |
| Anxiété | 17 | 3 | 0 |
| Troubles du sommeil ⁿ⁾ | 11 | 0 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | |
| Lésion rénale aiguë ^{o)} | 22 | 4 | 10 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | |
| Toux ^{p)} | 27 | 0 | 0 |
| Hypoxie | 25 | 13 | 8 |
| Dyspnée ^{q)} | 19 | 4 | 10 |
| Œdème pulmonaire | 15 | 8 | 1 |
| Congestion nasale | 11 | 0 | 0 |
| Douleur oropharyngée | 10 | 0 | 0 |
| Épanchement pleural | 10 | 3 | 1 |
| Tachypnée | 10 | 5 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | |
| Éruption cutanée ^{r)} | 18 | 1 | 0 |

| Effets indésirables | B2202 (N = 79) | | |
|---------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |

| Troubles vasculaires | | | |
|----------------------|----|----|----|
| Hypotension | 29 | 10 | 10 |
| Hypertension | 19 | 5 | 0 |

¹⁾ La fréquence des effets indésirables du médicament observée est exprimée sous forme de taux d'incidence brut.

^{a)} Le terme « hémorragie » englobe l'hémorragie anale, l'hémorragie au point d'entrée du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie conjonctivale, les contusions, la cystite hémorragique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'épistaxis, l'hémorragie gastro-intestinale, les saignements gingivaux, l'hémarthrose, l'hématémèse, l'hématurie, l'hémoptysie, les saignements menstruels abondants, le méléna, l'hémorragie buccale, l'hématome péritonéal, les pétéchies, l'hémorragie pharyngée, le purpura, l'hémorragie rétinienne et l'hémorragie vaginale.

^{b)} Le terme « tachycardie » englobe la tachycardie sinusale et la tachycardie.

^{c)} Le terme « douleur abdominale » englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

^{d)} Le terme « douleur » englobe la douleur et la douleur aux extrémités.

^{e)} Le terme « fatigue » englobe la fatigue et la sensation de malaise.

^{f)} Le terme « œdème » englobe l'œdème facial, la surcharge liquidienne, l'œdème généralisé, l'œdème localisé et l'œdème périphérique.

^{g)} Le terme « augmentation du taux d'enzymes hépatiques » englobe l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, l'augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines et l'augmentation du taux de transaminases.

^{h)} Le terme « hypogammaglobulinémie » englobe la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines A, la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines G, la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines M, l'hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience, le déficit immunitaire commun variable et la baisse du taux d'immunoglobulines.

ⁱ⁾ Les infections et infestations énumérées constituent des regroupements de termes de haut niveau.

^{j)} Le terme « douleur musculosquelettique » englobe la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur musculosquelettique, la douleur cervicale et la douleur thoracique non cardiaque.

^{k)} Le terme « céphalées » englobe les céphalées et la migraine.

^{l)} Le terme « encéphalopathie » englobe l'automatisme, les troubles cognitifs, la confusion, la diminution de l'état de conscience, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, les modifications de l'état mental et la somnolence.

^{m)} Le terme « delirium » englobe l'agitation, le delirium, les hallucinations, les hallucinations visuelles, l'irritabilité et la nervosité.

ⁿ⁾ Le terme « troubles du sommeil » englobe l'insomnie, les cauchemars et les troubles du sommeil.

^{o)} Le terme « lésion rénale aiguë » englobe les lésions rénales aiguës, l'anurie, l'azotémie, la créatininémie anormale, la hausse de la créatininémie, l'insuffisance rénale, le dysfonctionnement des tubules rénaux et la nécrose des tubules rénaux.

^{p)} Le terme « toux » englobe la toux et la toux productive.

^{q)} Le terme « dyspnée » englobe l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.

^{r)} Le terme « éruption cutanée » englobe la dermatite, l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse et l'éruption prurigineuse.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (≥ 1 % et < 10 %)

Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 10\%$ au cours de l'étude sur la LAL chez les enfants (étude B2201) :

Troubles du système sanguin et lymphatique : lymphohistiocytose hémophagocytaire, coagulopathie, leucopénie, lymphopénie, pancytopénie;

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque^{a)};

Troubles oculaires : déficience visuelle;

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, ascite, stomatite, sécheresse buccale;

Troubles généraux et touchant le point d'administration : frissons, asthénie, affection pseudogrippale, syndrome de défaillance multiviscérale;

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie;

Troubles du système immunitaire : réaction liée à la perfusion, réaction du greffon contre l'hôte;

Épreuves de laboratoire : diminution du taux sanguin de fibrinogène, augmentation du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée, augmentation du taux de D-dimère de la fibrine, perte de poids;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie, hyperphosphatémie, syndrome de lyse tumorale, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hyponatrémie, hypermagnésémie;

Troubles du système nerveux : tremblements, étourdissements, convulsions^{b)}, neuropathie périphérique^{c)}, trouble de la parole^{d)}, dysfonction motrice^{e)}, névralgie;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes;

Troubles vasculaires : syndrome de fuite capillaire, thrombose, bouffées vasomotrices.

^{a)} Le terme « insuffisance cardiaque » englobe l'insuffisance cardiaque congestive, la dysfonction ventriculaire gauche et la dysfonction ventriculaire droite.^{d)} Le terme « trouble de la parole » englobe l'aphasie et la dysarthrie.

^{e)} Le terme « dysfonction motrice » englobe les spasmes musculaires.

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire

Tableau 8-2 Effets indésirables (fréquence $\geq 10\%$) signalés au cours de l'étude déterminante sur le LDGCB récidivant ou réfractaire chez l'adulte¹

| Effets indésirables | C2201, N = 115 | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |
| Troubles du sang et du système lymphatique | | | |
| Anémie | 48 | 37 | 3 |

| Effets indésirables | C2201, N = 115 | | |
|--|-----------------------|---------|---------|
| | Tous grades confondus | Grade 3 | Grade 4 |
| | % | % | % |
| Hémorragie ^{a)} | 22 | 4 | 4 |
| Neutropénie | 20 | 6 | 14 |
| Neutropénie fébrile | 17 | 14 | 3 |
| Thrombocytopénie | 13 | 3 | 10 |
| Troubles cardiaques | | | |
| Tachycardie ^{b)} | 14 | 4 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 31 | 1 | 0 |
| Nausées | 29 | 1 | 0 |
| Constipation | 17 | 1 | 0 |
| Douleur abdominale ^{c)} | 10 | 2 | 0 |
| Troubles généraux et touchant le point d'administration | | | |
| Pyrexie | 35 | 5 | 0 |
| Fatigue ^{d)} | 27 | 6 | 0 |
| Œdème ^{e)} | 27 | 3 | 0 |
| Douleur ^{f)} | 14 | 3 | 0 |
| Frissons | 12 | 0 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | | |
| Syndrome de relargage de cytokines | 57 | 15 | 8 |
| Hypogammaglobulinémie ^{g)} | 17 | 6 | 0 |
| Infections et infestations | | | |
| Infections – agent pathogène non précisé | 48 | 20 | 6 |
| Troubles infectieux bactériens | 17 | 8 | 0 |
| Troubles infectieux fongiques | 11 | 4 | 1 |
| Troubles infectieux viraux | 11 | 2 | 0 |
| Épreuves de laboratoire | | | |
| Perte de poids | 12 | 4 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | |
| Hypokaliémie | 23 | 9 | 0 |
| Hypomagnésémie | 17 | 0 | 0 |
| Hypophosphatémie | 17 | 13 | 0 |

| Effets indésirables | C2201, N = 115 | | |
|--|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |
| Baisse de l'appétit | 14 | 4 | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | | |
| Arthralgie | 14 | 0 | 0 |
| Douleur musculosquelettique ^{h)} | 13 | 1 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Céphalées ⁱ⁾ | 21 | 1 | 0 |
| Encéphalopathie ^{j)} | 16 | 7 | 4 |
| Étourdissements ^{k)} | 12 | 2 | 0 |
| Troubles psychiatriques | | | |
| Anxiété | 10 | 1 | 0 |
| Troubles du sommeil ^{l)} | 10 | 0 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | |
| Lésion rénale aiguë ^{m)} | 17 | 4 | 3 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | |
| Dyspnée ⁿ⁾ | 21 | 4 | 2 |
| Toux ^{o)} | 17 | 0 | 0 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | | |
| Éruption cutanée ^{p)} | 11 | 0 | 0 |
| Troubles vasculaires | | | |
| Hypotension ^{q)} | 25 | 6 | 32 |

¹⁾ La fréquence des effets indésirables du médicament observée est exprimée sous forme de taux d'incidence brut.

^{a)} Le terme « hémorragie » englobe l'hémorragie anale, la présence de sang dans les urines, l'hémorragie cérébrale, les contusions, la cystite hémorragique, la coagulation intravasculaire disséminée, l'ulcère duodénal hémorragique, l'épistaxis, les contusions oculaires, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématémèse, l'hématochésie, l'hématurie, l'hémorragie colique, le méléna, l'hémorragie buccale, les pétéchies, l'hémorragie pharyngée, l'hémorragie postopératoire, l'hémorragie pulmonaire, le purpura, l'hémorragie rétinienne, l'hématome traumatique, l'hémorragie tumorale et l'hémorragie des voies digestives hautes.

^{b)} Le terme « tachycardie » englobe la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie.

^{c)} Le terme « douleur abdominale » englobe la gêne abdominale, la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

^{d)} Le terme « fatigue » englobe la fatigue et la sensation de malaise.

^{e)} Le terme « œdème » englobe l'œdème facial, la surcharge liquidienne, la rétention liquidienne, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème et l'enflure périphérique.

^{f)} Le terme « douleur » englobe la douleur et les douleurs aux extrémités.

| Effets indésirables | C2201, N = 115 | | |
|---------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |

^{g)} Le terme « hypogammaglobulinémie » englobe la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines G, l'hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience et la baisse du taux d'immunoglobulines.

^{h)} Le terme « douleur musculosquelettique » englobe la dorsalgie, la douleur au flanc, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur au cou et la douleur thoracique non cardiaque.

ⁱ⁾ Le terme « céphalées » englobe les céphalées et la migraine.

^{j)} Le terme « encéphalopathie » englobe les troubles cognitifs, la confusion, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, la léthargie, les troubles de la mémoire, les modifications de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, la somnolence et les troubles de la pensée.

^{k)} Le terme « étourdissements » englobe les étourdissements, la lipothymie et la syncope.

^{l)} Le terme « troubles du sommeil » englobe l'insomnie.

^{m)} Le terme « lésion rénale aiguë » englobe les lésions rénales aiguës, la créatininémie anormale et la hausse de la créatininémie.

ⁿ⁾ Le terme « dyspnée » englobe la dyspnée d'effort, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.

^{o)} Le terme « toux » englobe la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies aériennes supérieures.

^{p)} Le terme « éruption cutanée » englobe la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite de contact, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse et l'éruption prurigineuse.

^{q)} Le terme « hypotension » englobe l'hypotension et l'hypotension orthostatique.

Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 10 % au cours de l'étude C2201 sur le LDGCB :

Troubles du système sanguin et lymphatique : leucopénie, pancytopénie, lymphohistiocytose hémophagocytaire, déficit en lymphocytes B, lymphopénie;

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque^{a)}, extrasystoles ventriculaires;

Troubles oculaires : déficience visuelle^{b)};

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, stomatite, sécheresse buccale, distension abdominale, ascite;

Troubles généraux et touchant le point d'administration : asthénie, affection pseudogrippale, syndrome de défaillance multiviscérale;

Troubles hépatobiliaires : augmentation du taux d'enzymes hépatiques^{c)}, hyperbilirubinémie;

Troubles du système immunitaire : réaction liée à la perfusion;

Épreuves de laboratoire : augmentation du taux de D-dimère de la fibrine, diminution du taux sanguin de fibrinogène, augmentation du taux sanguin de bilirubine, allongement du temps de céphaline activée;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hypoalbuminémie, hyperferritinémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, syndrome de lyse tumorale, hypomagnésémie, hypernatrémie, hyperphosphatémie;

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : myalgie;

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique^{d)}, dysfonction motrice^{e)}, trouble de la parole^{f)}, convulsions^{g)}, infarctus cérébral ischémique, tremblements^{h)}, ataxieⁱ⁾, névralgie^{j)};

Troubles psychiatriques : delirium^{k)};

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie, douleur oropharyngée^{l)}, épanchement pleural, congestion nasale, œdème pulmonaire^{m)}, tachypnée;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueurs nocturnes, pétéchies, hyperhidrose, prurit, érythème;

Troubles vasculaires : thromboseⁿ⁾, hypertension, syndrome de fuite capillaire.

a) Le terme « insuffisance cardiaque » englobe l'insuffisance cardiaque congestive.

b) Le terme « déficience visuelle » englobe la vision floue et la déficience visuelle.

c) Le terme « augmentation du taux d'enzymes hépatiques » englobe l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, l'augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines, l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques et l'augmentation du taux de transaminases.

d) Le terme « neuropathie périphérique » englobe la paresthésie, l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la neuropathie sensorielle périphérique et la neuropathie périphérique.

e) Le terme « dysfonction motrice » englobe les spasmes musculaires, les contractions musculaires, la myoclonie et la myopathie.

f) Le terme « trouble de la parole » englobe le trouble de la parole, l'aphasie et la dysarthrie.

g) Le terme « convulsions » englobe l'épilepsie post-traumatique et l'état de mal épileptique.

h) Le terme « tremblements » englobe la dyskinésie et les tremblements.

i) Le terme « ataxie » englobe l'ataxie et la dysmétrie.

j) Le terme « névralgie » englobe la névralgie et la sciatique.

k) Le terme « delirium » englobe le delirium, l'agitation et l'irritabilité.

l) Le terme « douleur oropharyngée » englobe la douleur buccale et la douleur oropharyngée.

m) Le terme « œdème pulmonaire » englobe l'œdème pulmonaire aigu et l'œdème pulmonaire.

n) Le terme « thrombose » englobe la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave et la thrombose veineuse.

Lymphome folliculaire (LF)

Tableau 8-3 Effets indésirables (fréquence ≥ 10 %) signalés au cours de l'étude déterminante sur le LF chez l'adulte¹

| Effets indésirables | E2202, N = 97 | | |
|--|----------------------------|--------------|--------------|
| | Tous grades confondus % | Grade 3 % | Grade 4 % |
| Troubles du sang et du système lymphatique | | | |
| Neutropénie | 42 | 22 | 21 |
| Anémie | 26 | 17 | 0 |
| Thrombocytopénie | 20 | 4 | 7 |
| Neutropénie fébrile | 12 | 11 | 1 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 22 | 1 | 0 |
| Nausées | 16 | 2 | 0 |
| Constipation | 14 | 0 | 0 |
| Troubles généraux et touchant le point d'administration | | | |
| Pyrexie | 20 | 1 | 0 |
| Fatigue ^{a)} | 18 | 3 | 0 |
| Troubles du système immunitaire | | | |
| Syndrome de relargage de cytokines | 50 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinémie ^{b)} | 17 | 1 | 0 |
| Infections et infestations | | | |
| Infections – agent pathogène non précisé | 36 | 10 | 0 |
| Troubles infectieux viraux | 17 | 3 | 0 |

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

| | | | |
|---|----|---|---|
| Arthralgie | 10 | 0 | 0 |
| Douleur musculosquelettique ^{c)} | 14 | 1 | 0 |

Troubles du système nerveux

| | | | |
|-------------------------|----|---|---|
| Céphalées ^{d)} | 26 | 2 | 0 |
|-------------------------|----|---|---|

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

| | | | |
|--------------------|----|---|---|
| Toux ^{e)} | 18 | 0 | 0 |
|--------------------|----|---|---|

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

| | | | |
|--------------------------------|----|---|---|
| Éruption cutanée ^{f)} | 10 | 0 | 0 |
|--------------------------------|----|---|---|

¹⁾ La fréquence des effets indésirables du médicament observée est exprimée sous forme de taux d'incidence brut.

^{a)} Le terme « fatigue » englobe la fatigue et la sensation de malaise.

^{b)} Le terme « hypogammaglobulinémie » englobe la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines G et l'hypogammaglobulinémie.

^{c)} Le terme « douleur musculosquelettique » englobe la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur au flanc, la douleur thoracique musculosquelettique, la douleur au cou et la douleur thoracique non cardiaque.

^{d)} Le terme « céphalées » englobe les céphalées et la migraine.

^{e)} Le terme « toux » englobe la toux et la toux productive.

^{f)} Le terme « éruption cutanée » englobe l'éruption maculopapuleuse et l'éruption papuleuse.

9.2.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (≥ 1 % et < 10 %)

Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 10 % au cours de l'étude sur le LF (E2202) :

Troubles du système sanguin et lymphatique : leucopénie, lymphopénie, hémorragie^{a)}, pancytopénie, coagulopathie, lymphohistiocytose hémophagocytaire;

Troubles cardiaques : tachycardie^{b)}, fibrillation auriculaire;

Troubles oculaires : déficience visuelle^{c)};

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, douleur abdominale^{d)}, stomatite, distension abdominale, sécheresse buccale;

Troubles généraux et touchant le point d'administration : œdème^{e)}, douleur^{f)}, frissons, asthénie;

Troubles hépatobiliaires : augmentation du taux d'enzymes hépatiques^{g)}, hyperbilirubinémie;

Troubles du système immunitaire : réaction liée à la perfusion, réaction du greffon contre l'hôte^{h)};

Infections et infestations : troubles infectieux bactériensⁱ⁾, troubles infectieux fongiques^{j)};

Épreuves de laboratoire : perte de poids, augmentation du taux sanguin de bilirubine, augmentation du rapport international normalisé;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypophosphatémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypoalbuminémie^{k)}, hyperkaliémie, hypercalcémie, syndrome de lyse tumorale, hyponatrémie, hypernatrémie, hyperferritinémie^{l)}, hyperphosphatémie;

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : myalgie;

Troubles du système nerveux : étourdissements^{m)}, dysfonction motriceⁿ⁾, neuropathie périphérique^{o)}, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices, encéphalopathie^{p)}, tremblements^{q)};

Troubles psychiatriques : troubles du sommeil^{r)}, anxiété, delirium^{s)};

Troubles rénaux et urinaires : lésion rénale aiguë^{t)};

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée^{u)}, épanchement pleural, douleur oropharyngée^{v)}, congestion nasale;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueurs nocturnes, hyperhidrose, prurit, érythème;

Troubles vasculaires : thrombose^{w)}, hypertension, hypotension^{x)}.

a) Le terme « hémorragie » englobe les termes privilégiés hématome cutané, hémorragie au point d'entrée du cathéter, contusion, hématochézie, hématome, hémorragie des muqueuses, hématome buccal, pétéchies, purpura et hématome sous-dural.

b) Le terme « tachycardie » englobe la tachycardie sinusale.

c) Le terme « déficience visuelle » englobe la vision floue et la déficience visuelle.

d) Le terme « douleur abdominale » englobe les termes privilégiés douleur abdominale et douleur abdominale haute.

e) Le terme « œdème » englobe la rétention liquidienne, l'œdème localisé, l'œdème périphérique et l'enflure périphérique.

f) Le terme « douleur » englobe la douleur et la douleur aux extrémités.

g) Le terme « augmentation du taux d'enzymes hépatiques » englobe l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques et l'augmentation du taux de transaminases.

h) Le terme « réaction du greffon contre l'hôte » englobe la réaction du greffon contre l'hôte touchant les voies digestives et la réaction du greffon contre l'hôte touchant la peau.

i) Le terme « troubles infectieux bactériens » englobe les termes de haut niveau des troubles infectieux bactériens.

j) Le terme « troubles infectieux fongiques » englobe les termes de haut niveau des troubles infectieux fongiques.

k) Le terme « hypoalbuminémie » englobe la diminution du taux sanguin d'albumine et l'hypoalbuminémie.

- l) Le terme « hyperferritinémie » englobe l'hyperferritinémie.*
- m) Le terme « étourdissements » englobe les étourdissements et la syncope.*
- n) Le terme « dysfonction motrice » englobe les spasmes musculaires et la myoclonie.*
- o) Le terme « neuropathie périphérique » englobe la dysesthésie, l'hypoesthésie, la neuropathie périphérique, la paresthésie et la neuropathie sensorielle périphérique.*
- p) Le terme « encéphalopathie » englobe le terme privilégié encéphalopathie.*
- q) Le terme « tremblements » englobe la dyskinésie et les tremblements.*
- r) Le terme « troubles du sommeil » englobe l'insomnie.*
- s) Le terme « delirium » englobe le terme privilégié delirium.*
- t) Le terme « lésion rénale aiguë » englobe la lésion rénale aiguë et l'augmentation du taux sanguin de créatinine.*
- u) Le terme dyspnée englobe les termes privilégiés insuffisance respiratoire aiguë et dyspnée.*
- v) Le terme « douleur oropharyngée » englobe le terme privilégié douleur oropharyngée.*
- w) Le terme « thrombose » englobe la thrombose veineuse profonde.*
- x) Le terme « hypotension » englobe l'hypotension et l'hypotension orthostatique.*

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans le cadre de l'étude clinique en cours auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (N = 79), un SRC correspondant aux critères du système d'évaluation de Penn relatif au SRC (Porter et coll., 2015) a été signalé chez 77 % des patients (cas de grade 3 ou 4 chez 48 % d'entre eux). Deux patients sont décédés dans les 30 jours suivant la perfusion de Kymriah : un patient a succombé à une leucémie évolutive dans le contexte possible d'un SRC, et un autre a subi une hémorragie intracrânienne mortelle survenue au cours de la résolution d'un SRC s'accompagnant d'un syndrome du compartiment abdominal, d'une coagulopathie et d'une insuffisance rénale. Au total, 38 patients ont été admis à l'unité des soins intensifs, 12 patients ont été intubés et 8 patients ont eu besoin de dialyse au cours du SRC.

Dans le cadre de l'étude clinique en cours sur le LDGCB (N = 115), un SRC a été signalé chez 57 % des patients (cas de grade 3 ou 4 chez 23 % d'entre eux). Au total, 27 patients ont été admis à l'unité des soins intensifs, 8 patients ont été intubés et 5 patients ont eu besoin de dialyse au cours du SRC.

Dans le cadre de l'étude clinique en cours sur le LF (N = 97), un SRC a été signalé chez 50 % des patients. Aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été rapporté; un cas de SRC survenu plus de 1 an après l'administration de Kymriah a eu une issue mortelle.

Lors de l'étude menée auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B et de l'étude sur le LDGCB, la gravité du syndrome de relargage de cytokines était graduée selon les critères de Penn, soit grade 1 : symptômes légers, nécessitant des soins de soutien; grade 2 : symptômes modérés, nécessitant l'administration de traitements intraveineux; grade 3 : symptômes graves, nécessitant l'administration d'un traitement vasopresseur à faible dose ou l'utilisation d'oxygène d'appoint; grade 4 : symptômes mettant la vie en danger, nécessitant

l'administration d'un traitement vasopresseur à forte dose ou l'intubation du patient; grade 5 : décès.

Lors de l'étude sur le LF, la gravité du syndrome de relargage de cytokines était graduée selon les critères de Lee, soit grade 1 : symptômes généraux légers nécessitant un traitement symptomatique; grade 2 : symptômes nécessitant une intervention modérée tels que l'utilisation d'oxygène d'appoint à faible débit ou l'administration d'un traitement vasopresseur à faible dose; grade 3 : symptômes nécessitant une intervention énergique tels que l'utilisation d'oxygène d'appoint à haut débit ou l'administration d'un traitement vasopresseur à forte dose; grade 4 : symptômes mettant la vie en danger, nécessitant l'intubation du patient; grade 5 : décès.

Pour la prise en charge du SRC, consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et le Tableau 7-1.

Infections et neutropénie fébrile

Les infections sont fréquentes après la perfusion de Kymriah et sont survenues chez 34/79 (43 %) des patients perfusés atteints de LAL réfractaire ou récidivante. Parmi ces patients, 48 % ont contracté une infection de grade 3/4 nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse ou une intervention urgente en raison de conséquences mettant la vie en danger dans les 8 premières semaines suivant la perfusion. La fréquence globale était de 72 % (origine : non précisée 57 %, bactérienne 27 %, virale 38 %, et fongique 15 %). (Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.) Quarante-trois pour cent (43 %) des patients ont contracté une infection d'un type quelconque dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Parmi les patients atteints de LDGCB, le taux d'infection grave (grade 3 ou 4) mortelle ou potentiellement mortelle était de 34 %. La fréquence globale (tous grades confondus) était de 58 % (origine : non précisée 48 %, bactérienne 15 %, fongique 11 %, virale 11 %). (Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.) Trente-sept pour cent (37 %) des patients ont contracté une infection d'un type quelconque dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Parmi les patients atteints de LF, le taux d'infection grave (grade 3 ou 4) était de 16 %. La fréquence globale (tous grades confondus) était de 50 % (origine : non précisée 36 %, virale 17 %, bactérienne 6 % et fongique 2 %) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dix-neuf pour cent (19 %) des patients ont contracté une infection d'un type quelconque dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Une neutropénie fébrile grave (de grade 3 ou 4) a été observée chez 34 % des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, chez 17 % des patients atteints de LDGCB et chez 12 % des patients atteints de LF. Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour la prise en charge de la neutropénie fébrile avant et après la perfusion de Kymriah.

Cytopénies hématopoïétiques non résolues au 28^e jour

Tous les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B ont présenté une cytopénie de grade 3 ou 4 à un moment ou un autre après la perfusion de Kymriah. Des cytopénies de grades 3 et 4 persistant au-delà du 28^e jour après la perfusion de Kymriah ont été relevées d'après les résultats aux épreuves de laboratoire et comprenaient une baisse du nombre de leucocytes (57 %), de neutrophiles (54 %), de lymphocytes (44 %) et de thrombocytes (42 %), et une baisse du taux d'hémoglobine (13 %).

Tous les patients adultes atteints de LDGCB ont présenté une cytopénie de grade 3 ou 4 à un moment ou à un autre après la perfusion de Kymriah. Des cytopénies de grades 3 et 4 persistant

au-delà du 28^e jour ont été relevées d'après les résultats aux épreuves de laboratoire et comprenaient une baisse du nombre de thrombocytes (39 %), de lymphocytes (29 %), de neutrophiles (25 %) et de leucocytes (21 %), et une baisse du taux d'hémoglobine (14 %).

Au total, 99 % des adultes atteints de LF ont présenté une cytopénie de grade 3 ou 4 à un moment ou à un autre après la perfusion de Kymriah. Des cytopénies de grades 3 et 4 persistant au-delà du 28^e jour suivant la perfusion de Kymriah ont été relevées d'après les résultats aux épreuves de laboratoire et comprenaient une baisse du nombre de lymphocytes (23 %), de thrombocytes (17 %), de neutrophiles (16 %) et de leucocytes (13 %), ainsi qu'une baisse du taux d'hémoglobine (3 %).

Manifestations neurologiques ou neurotoxiques

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

Des manifestations d'encéphalopathie ou de delirium sont apparues chez 39 % des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (13 % étaient de grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Ces manifestations sont apparues chez 20 % des patients atteints de LDGCB (11 % étaient de grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Ces manifestations sont apparues chez 9 % des patients atteints de LF (1 % de grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah.

Les céphalées ont été l'autre manifestation neurologique la plus fréquente survenue à un moment ou à un autre après la perfusion de Kymriah (35 % chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, 21 % chez les patients atteints de LDGCB et 26 % chez les patients atteints de LF).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les anomalies des résultats d'épreuves hématologiques de laboratoire sont présentées au Tableau 8-4.

Tableau 8-4 Anomalies des résultats d'épreuves hématologiques observées après la perfusion de Kymriah¹, d'après le système de classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

| Paramètre de laboratoire | LAL chez les enfants (N = 79) | | LDGCB (N = 115) | | LF (N = 97) | |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) | Tous grades confondus (%) | Grades 3 et 4 (%) |
| Baisse du nombre de leucocytes | 100 | 98 | 99 | 78 | 91 | 74 |
| Baisse du taux d'hémoglobine | 100 | 48 | 99 | 59 | 94 | 25 |

| | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|-----|----|----|----|
| Baisse du nombre de neutrophiles | 98 | 95 | 97 | 82 | 89 | 71 |
| Baisse du nombre de lymphocytes | 98 | 96 | 100 | 95 | 92 | 87 |
| Baisse du nombre de plaquettes | 98 | 77 | 95 | 56 | 89 | 26 |

¹ Seul le grade le plus élevé observé après le début de l'étude a été enregistré pour chaque patient.

Les anomalies biologiques qui se sont aggravées par rapport au départ, passant des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, sont présentées aux Tableaux 8-5, 8-6 et 8-7.

Tableau 8-5 Aggravation des anomalies biologiques (> 10 %) par rapport au départ, des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, après la perfusion de Kymriah chez des enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire (selon les CTCAE)

| | LAL chez les enfants (N = 79) |
|---|----------------------------------|
| Paramètre de laboratoire | Grades 3 et 4 (%) |
| Hausse du taux d'aspartate aminotransférase | 29 |
| Hypokaliémie | 27 |
| Hypophosphatémie | 19 |
| Hausse de la bilirubinémie | 19 |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase | 22 |
| Hausse de la glycémie | 27 |

Tableau 8-6 Aggravation des anomalies biologiques (> 10 %) par rapport au départ, des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, après la perfusion de Kymriah chez des adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (selon les CTCAE)

| | LDGCB (N = 115) |
|--------------------------|--------------------|
| Paramètre de laboratoire | Grades 3 et 4 (%) |
| Hypophosphatémie | 22 |
| Hypokaliémie | 13 |
| Hypoalbuminurie | 10 |

Tableau 8-7 Aggravation des anomalies biologiques (> 10 %) par rapport au départ, des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, après la perfusion de Kymriah chez des adultes atteints de LF récidivant ou réfractaire (selon les CTCAE)

| | LF (N = 97) |
|---------------------------------|--------------------------|
| Paramètre de laboratoire | Grades 3 et 4 (%) |
| Hypophosphatémie | 11 |

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de Kymriah, ont été tirés de déclarations spontanées, d'études de cas, du programme d'accès élargi et d'études cliniques autres que les études internationales réalisées pour l'homologation du produit. Parce que ces effets ont été signalés spontanément au sein d'une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec certitude ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au tisagenlecleucel.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

L'administration concomitante d'agents connus pour inhiber les fonctions des lymphocytes T n'a fait l'objet d'aucune étude formelle. Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs. Le rapport bienfaits-risques associé aux agents immunosuppresseurs, y compris, sans toutefois s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la mTOR, doit être pris en considération, car ces agents peuvent s'avérer lymphotoxiques et réduire l'efficacité de Kymriah. Chez les patients qui ont reçu le tocilizumab et des corticostéroïdes dans le cadre de l'algorithme de traitement du syndrome de relargage des cytokines, les concentrations de transgène du tisagenlecleucel ont continué d'augmenter et ont persisté.

L'administration concomitante d'agents connus pour stimuler les fonctions des lymphocytes T n'a pas été étudiée et ses effets demeurent indéterminés.

9.2 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses ayant un lien avec Kymriah n'a été menée.

Aucune étude n'a été menée sur l'immunisation au moyen de vaccins vivants durant ou après le traitement par Kymriah. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent l'amorce de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant

le traitement par Kymriah et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par Kymriah.

9.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Interférence avec les tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) du VIH

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer Kymriah et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif si le sujet a reçu Kymriah.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tisagenlecleucel est un traitement anticancéreux immunocellulaire autologue qui met en jeu la reprogrammation des lymphocytes T du patient au moyen d'un transgène codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR), de manière à reconnaître et à éliminer les cellules malignes et normales exprimant l'antigène CD19. Le CAR est composé d'un fragment d'anticorps à chaîne unique murin capable de reconnaître CD19, et fusionné aux domaines de signalisation intracellulaire de 4-1BB (CD137) et de CD3 zeta. CD3 zeta joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'activation des lymphocytes T et de l'activité antitumorale, alors que 4-1BB augmente l'expansion et la persistance du tisagenlecleucel. Au moment de la liaison aux cellules exprimant l'antigène CD19, le CAR transmet un signal favorisant l'expansion et l'activation des lymphocytes T, l'élimination des cellules cibles et la persistance du tisagenlecleucel.

10.2 Pharmacodynamie

Parmi les 22 enfants et jeunes adultes évaluable atteints de LAL à cellules B en rémission au 18^e mois, un déficit en lymphocytes B (marqueur fonctionnel de la persistance des cellules CAR-T : lymphocytes B exprimant CD19 du sang périphérique < 1 % des leucocytes viables ou < 3 % des lymphocytes) a été observé chez 6 (27,3 %) et 21 (95,5 %) patients au début de l'étude et au 18^e mois, respectivement.

Au début de l'étude JULIET, la majorité des patients présentaient un appauvrissement en lymphocytes B attribuable au traitement antérieur. Un retour des taux de lymphocytes B à la normale a été observé après un suivi prolongé chez certains des patients atteints de LDGCB qui répondaient au traitement à la suite de la perfusion de Kymriah. Parmi les 26 patients évaluable atteints de LDGCB qui présentaient une réponse au 18^e mois, un déficit en lymphocytes B (taux de lymphocytes B exprimant CD19 du sang périphérique < 80 cellules/ μ L) a été signalé chez 25 (96,2 %) patients au début de l'étude et 14 patients sur les 23 (60,9 %) toujours suivis au 18^e mois.

10.3 Pharmacocinétique

Paramètres cinétiques cellulaires

Après la perfusion chez des enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire, chez des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire et chez des patients atteints de LF récidivant ou réfractaire, le tisagenlecleucel est généralement associé à une expansion initiale rapide suivie d'un lent déclin biexponentiel. Dans toutes les indications, la forte variabilité interindividuelle a été associée aux mesures d'exposition *in vivo* ($ASC_{0-28\text{ jours}}$ et C_{max}). Un résumé des paramètres cinétiques cellulaires évalués à partir de l'évolution en fonction du

temps des taux de CAR transgénique, mesurés par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) quantitative, après l'administration de tisagenlecleucel chez des patients atteints de LAL à cellules B et de LDGCB est présenté au Tableau 10-1 ci-dessous.

Enfants et jeunes adultes (âgés de 3 à 25 ans) atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire

L'expansion maximale (C_{max}) était environ 61,2 % plus élevée chez les patients qui ont présenté une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement incomplet des numérations sanguines (RCi; n = 105) comparativement aux patients qui n'ont pas répondu au traitement (absence de réponse [AR]; n = 10), d'après la PCR quantitative. La concentration de tisagenlecleucel dans la moelle osseuse représentait 47,2 % de sa concentration dans le sang périphérique au 28^e jour, puis 68,3 % et 69 % au 3^e et au 6^e mois, respectivement. Le CAR transgénique était détectable dans le liquide céphalorachidien chez les enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B. La présence du transgène a été détectée pendant une période allant jusqu'à 916 jours dans le sang périphérique des patients qui ont répondu au traitement selon les données groupées des études B2202 et B2205J. Une expansion plus tardive ou plus faible a été observée chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement (n = 12) par rapport à ceux qui y ont répondu (n = 105).

Adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

Le tisagenlecleucel a subi une importante expansion après la perfusion.

L' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ et la C_{max} étaient comparables entre les patients qui ont répondu au traitement (RC et RP) et ceux qui n'y ont pas répondu (maladie stable, progression ou réponse inconnue), d'après la réponse clinique observée au 3^e mois. L'expression du transgène a été détectée pendant une période allant jusqu'à 1030 jours chez les patients qui ont répondu et jusqu'à 685 jours chez ceux qui n'ont pas répondu. Les résultats de la mesure de la persistance du transgène doivent être interprétés avec prudence étant donné qu'ils ont été influencés par la durée du suivi. La concentration de Kymriah dans la moelle osseuse représentait près de 70 % de la concentration sanguine au 28^e jour et 50 % au 3^e mois, que les patients aient répondu ou non au traitement. La distribution du tisagenlecleucel dans le SNC chez les patients atteints de LDGCB n'a pas été étudiée.

Adultes atteints de LF récidivant ou réfractaire

La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-84 \text{ jours}}$ était comparable entre les patients qui ont répondu au traitement (RC et RP) et ceux qui n'y ont pas répondu (maladie stable, progression) d'après la meilleure réponse clinique. Cependant, la moyenne géométrique de l' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ était 186 % plus élevée chez les patients ayant répondu au traitement que chez ceux n'y ayant pas répondu, et la moyenne géométrique de la C_{max} était 109 % plus élevée chez les patients ayant répondu au traitement que chez ceux n'y ayant pas répondu. Toutefois, étant donné la forte variabilité interindividuelle, le faible nombre de patients n'ayant pas répondu au traitement et le chevauchement des éventails d'expansion observés entre les patients ayant répondu au traitement et les patients n'y ayant pas répondu, les différences observées quant à l'exposition doivent être interprétées avec prudence. Chez les patients atteints de LF (étude E2202) ayant répondu au traitement et chez ceux n'y ayant pas répondu, Kymriah a été décelé pendant une période pouvant atteindre 18 et 12 mois, respectivement, dans le sang périphérique. En outre, Kymriah a été décelé pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 mois dans la moelle osseuse des patients y ayant répondu. Au 3^e mois, la concentration de Kymriah dans la moelle osseuse représentait 54 % de la concentration sanguine chez les patients ayant répondu au traitement.

Tableau 10-1 Paramètres cinétiques cellulaires[#] du tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire et chez les adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

| Paramètre | Statistiques récapitulatives | Enfants atteints de LAL répondant au traitement N = 105 | Enfants atteints de LAL ne répondant pas au traitement N = 12 | Patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire répondant au traitement RC et RP N = 43 | Patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire ne répondant pas au traitement Maladie stable/ Progression/ Réponse inconnue N = 72 | Patients atteints de LF récidivant ou réfractaire répondant au traitement RC et RP N = 81 | Patients atteints de LF récidivant ou réfractaire ne répondant pas au traitement Maladie stable/ Progression N = 12 |
|--|-------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| C _{max} (copies/μg) | Moyenne géométrique (% CV), n | 35 300 (154,0), 103 | 21 900 (80,7), 10 | 5840 (254,3), 43 | 5460 (326,8), 65 | 6280 (331), 67 | 3000 (1190), 8 |
| T _{max} (jours) | Médiane [min; max], n | 9,83 [5,70;27,8], 103 | 20,1 [12,6;62,7], 10 | 9,00 [5,78;19,8], 43 | 8,84 [3,04;27,7], 65 | 9,92 [2,62;28,0], 67 | 13,0 [7,73;16,0], 8 |
| ASC _{0-28 jours} (copies/μg*jour) | Moyenne géométrique (% CV), n | 309 000 (178,1), 103 | 232 000 (104,5), 8 | 61 200 (177,7), 40 | 67 000 (275,2), 56 | 57 500 (261), 66 | 20 100 (18 100), 7 |
| T _{1/2} (jours) [§] | Moyenne géométrique (% CV), n | 25,2 (307,8), 71 | 3,80 (182,4), 4 | 129 (199,2), 33 | 14,7 (147,1), 44 | 43,8 (287), 43 | 24,4 (180), 6 |

N égale le nombre total de patients et n est le nombre de patients ayant des paramètres pharmacocinétiques évaluable.

[#] Paramètres mesurés à partir de l'évolution des taux de transgène en fonction du temps (copies du transgène/μg d'ADN génomique) mesurés par PCR quantitative.

[§] La T_{1/2} peut être influencée par divers facteurs, p. ex., abandon ou retrait prématuré de patients, date limite de collecte des données et faible nombre de patients (dans les sous-groupes) et, par conséquent, elle doit être interprétée avec prudence.

Le résumé des paramètres cinétiques cellulaires des enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B est fondé sur les résultats groupés des études B2202 et B2205J, le résumé relatif aux adultes atteints de LDGCB est fondé sur les résultats de l'étude C2201, et le résumé relatif aux adultes atteints de LF est fondé sur les résultats de l'étude E2202. Voir la section **ESSAIS CLINIQUES**.

L'étude B2205J est un essai de phase II multicentrique à un seul groupe visant à établir l'efficacité et l'innocuité du tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

Linéarité/non-linéarité : Il n'y a pas de lien apparent entre la dose administrée et l'ASC_{0-28 jours} ou la C_{max}.

Populations et circonstances particulières

Âge : Les répercussions de l'âge sur la cinétique cellulaire ont été évaluées chez des patients âgés de 22 à 76 ans atteints de LDGCB (étude C2201). L'ASC_{0-28 jours} observée chez les patients âgés de 65 ans et plus était plus faible de 49,1 % et de 64,0 % que celle signalée chez les patients âgés de 40 à 64 ans et chez ceux âgés de moins de 40 ans, respectivement. L'ASC_{0-28 jours} observées chez les patients âgés de 65 ans et plus atteints de LF (étude E2202) étaient plus

faibles de 39,4 % que celle signalée chez les patients de moins de 65 ans, les marges d'exposition étant comparables dans les deux catégories d'âge. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (études B2201 et B2205J), les enfants de < 10 ans et ceux âgés de 10 à 18 ans avaient une C_{max} et une $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ 1,2 à 1,8 fois plus élevées que celles des jeunes adultes (> 18 ans). La signification clinique de ces observations n'est pas claire d'après les données disponibles, en raison de la grande variabilité inter-individuelle des valeurs des paramètres d'exposition.

Sexe : Aucune différence d'importance clinique n'a été observée dans la cinétique cellulaire du tisagenlecleucel entre les patients de sexe masculin et de sexe féminin atteints de LAL à cellules B, de LDGCB ou de LF.

Poids corporel : Aucune relation d'importance clinique n'a été observée entre les paramètres cinétiques cellulaires et le poids corporel tant chez les patients atteints de LAL à cellules B (pesant entre 14,4 et 137,0 kg inclusivement), chez les patients atteints de LDGCB (pesant entre 38,4 et 186,7 kg inclusivement) que chez les patients atteints de LF (pesant entre 44,3 et 127,7 kg inclusivement).

Origine ethnique/race : L'effet de l'origine ethnique sur les paramètres cinétiques cellulaires n'a pu être caractérisé, étant donné que la majorité des patients traités par Kymriah dans les études cliniques était d'origine caucasienne.

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle sur l'insuffisance hépatique n'a été menée.

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle sur l'insuffisance rénale n'a été menée.

Altération de la fonction rénale ou hépatique : Aucune étude en bonne et due forme n'a été réalisée chez des patients dont la fonction rénale ou hépatique était altérée.

Greffe de cellules souches antérieure : Chez les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire, la moyenne géométrique de la C_{max} chez les patients qui n'avaient pas reçu de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) antérieurement ($n = 43$) était environ 57,8 % plus élevée que celle des patients qui avaient subi une GCSH ($n = 48$). La signification clinique de cette observation n'est pas claire d'après les données disponibles. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire ou chez les adultes atteints de LF récidivant ou réfractaire, aucune différence d'importance clinique dans les paramètres cinétiques cellulaires n'a été observée en lien avec les antécédents de GCSH.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

11.1 Incompatibilités

En l'absence de toute étude de compatibilité, on doit éviter de mélanger ce produit avec d'autres produits médicinaux.

11.2 Précautions particulières de conservation

Kymriah doit être conservé dans un système à température contrôlée à ≤ -120 °C. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du produit. Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser.

11.3 Précautions particulières d'élimination

Le reliquat de produit et les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

La manipulation et l'élimination des produits renfermant des organismes génétiquement modifiés doivent être effectuées conformément aux lignes directrices locales de biosécurité en vigueur.

Les produits Kymriah doivent être transportés au sein de l'établissement dans des contenants étanches, incassables et fermés.

Déchets solides et liquides : Tout matériel entré en contact avec Kymriah doit être considéré comme potentiellement infectieux et manipulé et éliminé conformément aux procédures locales de l'hôpital.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Kymriah contient des cellules sanguines génétiquement modifiées. Comme dans le cas de tout produit d'origine humaine, les professionnels de la santé qui manipulent Kymriah doivent prendre les précautions générales appropriées (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses. Les lignes directrices locales de biosécurité portant sur la manipulation et l'élimination de tels produits doivent être respectées.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

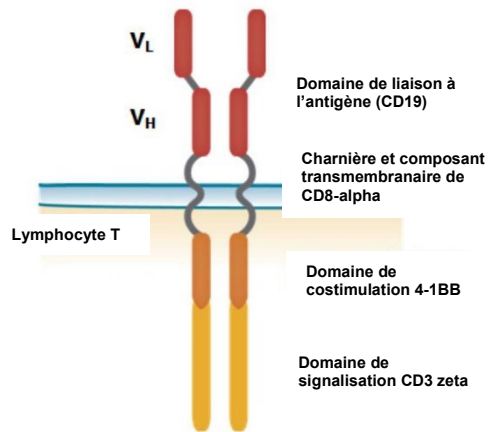
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : tisagenlecleucel

Nom chimique : non établi

Structure du récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*) :



Propriétés physicochimiques : Apparence : suspension de cellules incolore ou jaunâtre.

Caractéristiques du produit

Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire

L'efficacité de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire a été évaluée dans une étude déterminante (B2202) ouverte à un seul groupe de 75 patients âgés de 25 ans ou moins. Tous les patients ont été soumis à une leucaphérèse; les cellules prélevées ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude.

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 14-1 Résumé des caractéristiques démographiques – Étude déterminante sur la LAL à cellules B récidivante ou réfractaire chez l'enfant et le jeune adulte (étude B2202)

| N° de l'étude | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nbre de sujets | Âge moyen (min.-max.) | Sexe |
|----------------------|--|---|--|-------------------------------|---|
| Étude B2202 (ELIANA) | Étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe, menée en mode ouvert auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire | Perfusion unique de tisagenlecleucel Patients pesant ≤ 50 kg : de 0,2 à 5,0 × 10 ⁶ lymphocytes T transduits viables/kg de poids corporel Patients pesant > 50 kg : de 0,1 à 2,5 × 10 ⁸ lymphocytes T transduits viables | Nombre de patients admis à l'étude : 92 Nombre de patients ayant reçu la perfusion : 75 | Âge moyen : 12,0 ans (3 à 23) | Féminin : 32 (42,7) Masculin : 43 (57,3) |

L'efficacité de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire a été évaluée dans l'étude CCTL019B2202.

Étude CCTL019B2202

L'étude déterminante (B2202) est une étude multicentrique ouverte de phase II comportant un seul groupe, qui a été menée auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récidivante ou réfractaire. Au total, 92 patients ont été admis à l'étude, dont 75 ont reçu la perfusion; 17 patients ont abandonné l'étude avant la perfusion de Kymriah (7 patients sont décédés; des problèmes de fabrication de Kymriah ont empêché la perfusion chez 7 patients; 3 patients ont présenté des effets indésirables). Tous les patients ont été soumis à une leucaphérèse; les cellules prélevées ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude.

Les patients ayant reçu la perfusion étaient âgés de 3 à 23 ans, et 8 % présentaient une maladie réfractaire primaire. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. La majorité des patients (65/75, 86,7 %) ont reçu un traitement de transition dans l'attente de l'administration de Kymriah. Au total, 72 patients sur les 75 qui ont reçu la

perfusion de Kymriah ont également subi une chimiothérapie de lymphodéplétion après leur admission et avant la perfusion de Kymriah.

Résultats de l'étude

L'efficacité de Kymriah a été déterminée par le paramètre d'évaluation principal, soit le taux de rémission globale (TRG), qui comprenait la meilleure réponse globale définie par l'obtention d'une rémission complète (RC) ou d'une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) dans les 3 mois suivant la perfusion, tel qu'établi par le comité d'évaluation indépendant (CEI). Les paramètres secondaires comprenaient la durée de la rémission (DR) et la proportion de patients qui ont présenté une RC ou une RCi ainsi qu'une maladie résiduelle minimale (MRM) < 0,01 % selon la cytométrie de flux (MRM négative). Le temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date limite de collecte des données était de 13,11 mois (min.-max. : 2,1 à 23,5). Le TRG dans les 3 mois suivant la perfusion s'établissait à 81,3 % (61/75) (IC à 95 % : 70,7 à 89,4). Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 14-2. La durée minimale du suivi a été de 1,2+ mois et la durée médiane de la réponse (DR) n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 8,6 mois à NE).

Tableau 14-2 Étude B2202 : Résultats d'efficacité observés chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire

| | Temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date limite de collecte des données |
|---|--|
| | 13,1 mois |
| Paramètre d'évaluation principal | N = 75 |
| Taux de rémission globale (TRG) ¹ , n (%) | 61 (81,3) |
| IC à 95 % | (70,7 à 89,4) |
| | $p < 0,0001^2$ |
| RC ³ , n (%) | 45 (60,0) |
| RCi ⁴ , n (%) | 16 (21,3) |
| AR ⁵ , n (%) | 6 (8,0) |
| Non évaluable, n (%) | 8 (10,7) |
| Paramètre d'évaluation secondaire clé | N = 75 |
| RC ou RCi avec maladie résiduelle minimale négative dans la moelle osseuse ^{6,7} , n (%) | 61 (81,3) |
| IC à 95 % | (70,7 à 89,4) |
| | $p < 0,0001^7$ |
| Durée de la rémission (DR)⁸ | N = 61 |
| Durée de la réponse persistant au moins 6 mois, n (%) ⁹ | 33 (54,1) |
| Médiane (mois) | Non atteinte |
| (IC à 95 %) | (8,6, NE ¹¹) |
| Min.-max. ¹⁰ | (1,2+ à 19,3+) |

¹ La rémission devait être maintenue pendant au moins 28 jours sans signe clinique de récurrence.

² Valeur de p nominale exacte unilatérale fondée sur l'hypothèse nulle (H0) : TRG ≤ 20 % vs l'hypothèse alternative (Ha) : TRG > 20 %.

³ La RC (rémission complète) était définie comme la présence de < 5 % de blastes dans la moelle osseuse et de < 1 % de blastes circulants dans le sang, l'absence de signes d'atteinte extramédullaire, de même que le rétablissement complet des numérations cellulaires du sang périphérique (nombre de plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de neutrophiles > 1000/microlitre) sans transfusion sanguine.

⁴ La RCi (rémission complète avec rétablissement incomplet des numérations sanguines) était définie comme la présence de < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes d'atteinte extramédullaire et l'absence de rétablissement complet des numérations du sang périphérique, avec ou sans transfusion sanguine.

⁵ AR = Absence de réponse

⁶ La MRM (maladie résiduelle minimale) négative était définie comme une MRM < 0,01 % selon la cytométrie en flux.

⁷ Valeur de p nominale exacte unilatérale fondée sur l'H0 : taux de rémission selon la MRM négative ≤ 15 % vs l'Ha : > 15 %.

⁸ La DR était définie comme le temps écoulé entre le début de la RC ou de la RCi et la survenue d'une récurrence ou du décès causé par l'indication sous-jacente, selon la première occurrence (N = 61; suivi médian de 9,4 mois).

⁹ Proportion de patients pour lesquels on disposait de données sur la durée de la réponse à 6 mois parmi tous les patients ayant présenté une réponse complète (RC / RCi), sans tenir compte du fait que des patients pouvaient être censurés avant le 6^e mois.

¹⁰ L'écart relatif au suivi médian de 9,4 mois comprend les patients dont les données ont été censurées parce qu'ils poursuivent l'étude sans avoir subi d'événement (49,2 %), parce qu'ils avaient reçu une GCSH (11,5 %), parce qu'ils recevaient un traitement pour d'autres cancers (9,8 %) ou pour d'autres raisons (1,6 %; la catégorie « autres » comprend un participant qui avait retiré son consentement et un participant pour lequel il n'y avait plus d'évaluations adéquates) et parce qu'ils ont présenté des événements comme une évolution de la maladie (27,9 %).

¹¹ NE = non évaluable

¹² Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier en mois

Une analyse ultérieure a été réalisée pour tenir compte d'un suivi prolongé dont le temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date limite de collecte de données s'établissait à 24,2 mois (min.-max. : 4,5 à 35,1). À la date limite de collecte des données, 97 patients avaient été admis à l'étude, dont 79 ont reçu la perfusion; 18 patients ont abandonné l'étude avant la perfusion de Kymriah. Chez les 79 patients ayant reçu la perfusion, le TRG établi par le comité d'évaluation indépendant s'élevait à 82,3 % (65/79), le taux de RC se chiffrait à 62,0 % (49/79) et le taux de RCi atteignait 20,3 % (16/79). Une RC ou une RCi avec maladie résiduelle minimale négative dans la moelle osseuse a été observée chez 64 patients (81,0 %). La durée médiane de suivi mise à jour chez les patients ayant présenté une réponse au traitement a été estimée à 17,5 mois (IC à 95 % : 11,1 à 20,3) selon la méthode de Kaplan-Meier inversé. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 20,0 à non évaluable). Parmi les patients qui ont présenté une réponse complète (RC + RCi), sans tenir compte des patients censurés (N = 65), 25 patients (38,5 %) montraient une durée de réponse d'au moins 12 mois et 21 patients (32,3 %), d'au moins 18 mois.

Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 14-3 Résumé des caractéristiques démographiques – Étude déterminante sur le LDGCB récidivant ou réfractaire chez l'adulte (étude C2201)

| N° de l'étude | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | N ^{bre} de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|----------------------|---|--|--|--|---|
| Étude C2201 (JULIET) | Étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe de traitement, qui a été menée en mode ouvert auprès d'adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire | Perfusion unique de tisagenlecleucel Gamme posologique : 1,0 x 10 ⁸ à 5 x 10 ⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables | Admis : N = 160 Ayant reçu la perfusion : N = 106 Évaluables pour l'efficacité : N = 68 | 59 (22,0 à 76,0) 57 (22,0 à 76,0) 56 (22,0 à 74,0) | F = 59 (36,9 %) M = 101 (63,1 %) F = 39 (36,8 %) M = 67 (63,2 %) F = 20 (29,4 %) M = 48 (70,6 %) |

L'efficacité du traitement par Kymriah chez les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire a été évaluée dans l'étude CCTL019C2201.

Étude CCTL019C2201

L'étude déterminante (C2201) est une étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe de traitement, qui a été menée auprès d'adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire. Des 160 patients qui y ont été admis, 106 patients ont reçu une perfusion de Kymriah, y compris 92 patients qui ont reçu un produit fabriqué aux États-Unis et qui ont été suivis pendant au moins 3 mois ou qui ont été retirés de l'étude plus tôt. Cinquante-quatre (54) patients n'ont pas reçu de perfusion pour les raisons suivantes : impossibilité de fabriquer Kymriah (n = 11), décès (n = 16), décision du médecin/évolution de la maladie primitive (n = 16), effets indésirables (n = 3), décision du sujet (n = 2) et dérogation au protocole (n = 1). L'efficacité était évaluable chez 68 des 92 patients qui ont reçu Kymriah en perfusion. Les patients étaient exclus s'ils étaient en rémission complète après la chimiothérapie de transition et avant la perfusion (8 patients) ou si leur maladie n'avait pas été évaluée après la chimiothérapie de transition, mais avant la perfusion (15 patients) et 1 patient a été exclu en raison d'une erreur de classement de sa maladie, une tumeur neuroendocrine et non un LDGCB.

L'âge médian des 68 patients inclus dans l'analyse de l'efficacité était de 56 ans (min.-max. : 22 à 74 ans); 81 % des patients avaient une maladie de stade III-IV et 53 % avaient reçu au moins

3 traitements antérieurs pour le LDGCB. Quarante-quatre pour cent (44 %) des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. Quarante-six pour cent (46 %) des patients s'étaient révélés réfractaires au dernier traitement reçu. Tous les patients ont subi le prélèvement des cellules par leucaphérèse, et celles-ci ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude. La majorité des patients (60/68) ont reçu un traitement de transition dans l'attente de l'administration de Kymriah, et 90 % ont reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion. Kymriah a été administré en une seule dose, par perfusion intraveineuse. Soixante-dix-huit pour cent (78 %) des patients étaient atteints d'un LDGCB primitif sans autre précision (SAP), 22 % présentaient un LDGCB issu de la transformation d'un lymphome folliculaire, et 17 % d'entre eux présentaient un lymphome de haut grade. Dans 15 % des cas, la maladie était caractérisée par deux ou trois lésions dans les gènes MYC/BCL2/BCL6, le type cellulaire à l'origine de la maladie était un lymphocyte B d'un centre germinatif dans 57 % des cas et avait une autre origine dans 40 % des cas.

Les critères d'exclusion comprenaient le lymphome à cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes, le lymphome à cellules B cutané primitif, le lymphome à cellules B primitif du médiastin, le LDGCB EBV-positif du sujet âgé, une GCSH allogénique antérieure, un indice fonctionnel ECOG \geq 2, une maladie auto-immune, une infection persistante (p. ex., à VIH, à VHB, à VHC), une maladie du SNC évolutive ou d'autres maladies neurologiques évolutives (p. ex. syndrome de Guillain-Barré).

L'efficacité de Kymriah a été déterminée par le paramètre d'évaluation principal, soit le meilleur taux de réponse globale (TRG), qui englobait la réponse complète (RC) et la réponse partielle (RP) telles qu'établies par le comité d'évaluation indépendant (CEI), dont l'évaluation est fondée sur la classification de Lugano (Cheson et coll., 2014). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse (DR).

Parmi les 68 patients (Tableau 14-4) inclus dans l'analyse principale, le meilleur TRG était de 50,0 % (34/68), l'intervalle de confiance (IC) à 95 % étant de 37,6 % à 62,4 %. Au total, 22 patients (32,4 %) ont obtenu une RC et 12 (17,6 %), une RP. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,1 à NE). La durée de la réponse (DR) était plus longue chez les patients qui avaient obtenu une RC (médiane non atteinte, IC à 95 % : 10,0 à NE) que chez ceux dont la meilleure réponse était une RP (DR médiane de 3,4 mois). Aucun des patients qui ont reçu une perfusion de Kymriah n'a ensuite subi une greffe durant la réponse au traitement. Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 14-4.

Résultats de l'étude

Tableau 14-4 Résultats relatifs à l'efficacité chez les adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (étude C2201)

| | Temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date limite de collecte des données 9,4 mois |
|--|---|
| Paramètre d'évaluation principal | N = 68 |
| Taux de réponse globale (RC + RP), n (%) (IC à 95 %) ^d | 34 (50 %) (37,6 à 62,4) |
| Réponse complète (RC), n (%) (IC à 95 %) ^d | 22 (32 %) (21,5 à 44,8) |
| Réponse partielle (RP), n (%) (IC à 95 %) ^d | 12 (18 %) (9,5 à 28,8) |

| | |
|--|-------------------------|
| Durée de la réponse (DR) | N = 34 |
| DR globale des sujets ayant répondu (mois) | |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} | Non atteinte (5,1 à NE) |
| Min.-max. ^c | (0,03+ à 11,3+) |
| Suivi médian (IC à 95 %) ^{b,d} | 9,4 (7,9 à 10,8) |
| Durée de la réponse persistant au moins 9 mois, n (%) ^e | 11 (32,4) |
| DR si la meilleure réponse est une RC | N = 22 |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} | NE (10,0 à NE) |
| Min.-max. ^c | (1,5+ à -11,3+) |
| DR si la meilleure réponse est une RP | N = 12 |
| Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} | 3,4 (1,0 à NE) |
| Min.-max. ^c | (0,03+ à -11,3+) |

RC, réponse complète; DR, durée de la réponse; NE, non évaluable; RP, réponse partielle

^a Pour tous les sujets qui ont répondu au traitement. La DR est la période qui s'étend de la date de la première réponse objective jusqu'à la date de la progression de la maladie ou du décès après la récurrence.

^b Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier en mois

^c Le signe + indique une valeur censurée (suivi pouvant atteindre 9,5 mois). Les données de 55,9 % des patients ont été censurées parce qu'ils n'avaient pas encore subi d'événement, celles de 8,8 % des patients, parce qu'ils suivaient un nouveau traitement anticancéreux autre qu'une GCSH, celles de 2,9 % parce qu'ils étaient décédés d'une cause autre que le LDGCB; les 35,5 % restants avaient vu leur maladie progresser ou étaient décédés en raison du LDGCB.

^d Les IC à 95 % étaient des IC de Clopper-Pearson exacts.

^e Proportion de patients pour lesquels on disposait de données sur la durée de la réponse à 9 mois parmi tous les patients ayant présenté une réponse complète (RC / RCi), sans tenir compte du fait que des patients pouvaient être censurés avant le 9^e mois.

Une analyse ultérieure a été réalisée pour tenir compte d'un suivi prolongé dont le temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date limite de collecte de données s'établissait à 22,7 mois (min.-max. : 20,8 à 23,1). À la date limite de collecte des données, 167 patients avaient été admis à l'étude, dont 115 ont reçu la perfusion; 52 patients ont abandonné l'étude avant la perfusion de Kymriah. L'efficacité était évaluable chez 75 des 115 patients qui ont reçu Kymriah en perfusion. Chez les 75 patients évaluables, le TRG établi par le comité d'évaluation indépendant s'élevait à 53,3 % (40/75), le taux de RC se chiffrait à 38,7 % (29/75) et le taux de RP atteignait 14,7 % (11/75). La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,8 à non évaluable). Sur le plan de la réponse globale, 13 des 29 patients ont d'abord obtenu une RP, laquelle a évolué vers une RC au fil du temps; la plupart de ces patients (11/13) sont passés d'une RP à une RC dans les 6 mois suivant la perfusion de tisagenlecleucel. La durée médiane de suivi mise à jour chez les patients ayant présenté une réponse au traitement a été estimée à 22,7 mois (IC à 95 % : 20,8 à 23,1) selon la méthode de Kaplan-Meier inversé. Chez les patients qui ont présenté une réponse complète ou une réponse partielle, la durée médiane de la réponse s'établissait à 20,8 mois (IC à 95 % : 18,7 à non évaluable) et à 1,6 mois (IC à 95 % : 0,8 à 3,4), respectivement. Chez l'ensemble des 40 patients ayant répondu au traitement (RC + RP), sans tenir compte des patients censurés, 19 patients (47,5 %) montraient une durée de réponse d'au moins 12 mois et 17 patients (42,5 %), d'au moins 18 mois.

Lymphome folliculaire (LF)

L'efficacité du traitement par Kymriah chez les adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire a été évaluée au cours d'une étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe et menée en mode ouvert (étude E2202).

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 14-5 Résumé des caractéristiques démographiques – Étude déterminante sur le LF récidivant ou réfractaire chez l'adulte (étude E2202)

| N° de l'étude | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nbre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|----------------------|---|--|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Étude E2202 (ELARA) | Étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe et menée en mode ouvert auprès d'adultes atteints de lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire | Perfusion intraveineuse (i.v.) unique de tisagenlecleucel Gamme posologique : De 0,6 x 10 ⁸ à 6,0 x 10 ⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables | Admis : | | |
| | | | N = 98 | 56,5 (de 29 à 73) | F = 33 (33,7) M = 65 (66,3) |
| | | | Évaluables pour l'efficacité : | | |
| | | | N = 94 | 56,5 (de 29 à 73) | F = 30 (31,9) M = 64 (68,1) |

Étude CCTL019E2202

L'étude déterminante E2202 (essai ELARA) est une étude multicentrique ouverte de phase II comportant un seul groupe, qui a été menée auprès d'adultes atteints de LF récidivant ou réfractaire. L'étude comprenait des patients dont la maladie était réfractaire au traitement ou qui ont présenté une récurrence dans les 6 mois qui ont suivi un 2^e cycle de traitement systémique ou plus (y compris un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant), des patients qui ont présenté une récurrence durant un traitement d'entretien par un anticorps anti-CD20 administré après au moins 2 cycles de traitement ou dans les 6 mois qui ont suivi ce traitement d'entretien, ou encore des patients qui ont présenté une récurrence après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) autologue. Les patients qui présentaient des infections évolutives ou graves, une transformation du lymphome ou d'autres lymphomes agressifs, comme un LF de grade 3b, ou une maladie comportant une atteinte du SNC évolutive, ainsi que les patients ayant déjà subi une GCSH allogénique étaient exclus de l'étude.

Après une chimiothérapie lymphodéplétive, une seule dose de Kymriah a été administrée par perfusion intraveineuse, la dose visée allant de 0,6 à 6,0 x 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables. La dose médiane administrée s'est établie à 2,06 x 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables (extrêmes : 0,1 et 6,0 x 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables).

Parmi les 98 patients qui ont été admis à l'étude et soumis à une leucaphérèse, 97 patients ont reçu une perfusion de Kymriah. Avant la perfusion, un patient a présenté une réponse complète, attribuée au traitement reçu au cycle précédent. Le médecin a pris la décision de retirer le patient de l'étude avant que la perfusion soit administrée. Sur les 97 patients ayant reçu une perfusion

de Kymriah, 94 patients présentaient une maladie mesurable au départ selon le comité d'évaluation indépendant (CEI) et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité (ensemble d'analyse de l'efficacité [EAE]). Kymriah a été fabriqué à l'intention de tous les patients admis à l'étude.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales importantes des 94 patients qui composent la population évaluable sur le plan de l'efficacité comprennent les suivantes : âge médian de 57 ans (de 29 à 73 ans), 86 % des patients présentaient une maladie de stade III ou IV au moment de l'admission à l'étude, 61 % des patients avaient obtenu un score élevé à l'indice FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), 65 % des patients présentaient une tumeur volumineuse au début de l'étude, 79 % des patients présentaient une maladie réfractaire au dernier cycle de traitement administré, 69 % des patients présentaient une maladie doublement réfractaire, 37 % des patients avaient déjà reçu une greffe de cellules souches autologue et 65 % des patients avaient présenté une progression de la maladie dans les 24 mois suivant l'instauration du premier traitement d'association avec un anticorps anti-CD20. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (min.-max. : de 2 à 13), 26 % des patients avaient déjà reçu 2 cycles de traitement, 20 % en avaient reçu 3 et 54 % en avaient reçu au moins 4; 20 % des patients avaient reçu un inhibiteur de PI3K0. Quarante-quatre patients (47 %) avaient reçu un traitement de transition entre la leucaphérèse et l'administration de Kymriah, et tous les patients avaient reçu une chimiothérapie visant la lymphodéplétion. Chez tous les patients ayant reçu la perfusion, Kymriah a été administré sous forme de perfusion intraveineuse unique en milieu hospitalier (82 %) ou en soins externes (18 %).

Le paramètre d'évaluation principal était le meilleur taux de réponse complète (TRC) établie par le comité d'évaluation indépendant (CEI), dont l'évaluation est fondée sur la classification des critères de réponse de Lugano (Cheson et coll., 2014). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse (DR). Il était prévu d'effectuer la première évaluation de la maladie 3 mois après la perfusion.

Parmi les 94 patients présentant une maladie mesurable avant la perfusion et pris en compte dans l'ensemble d'analyse de l'efficacité au terme d'un suivi d'une durée médiane de 11 mois, 62 patients (66 %, IC à 95 % : 55,5, 75,4) ont présenté une RC et 19 patients (20 %) ont présenté une RP. Le TRG établi par le CEI s'établissait à 86 % (81 patients) (IC à 95 % : 77,5, 92,4). Tous les patients ayant répondu au traitement ont présenté une réponse (RC ou RP) lors de la première évaluation de la maladie réalisée après la perfusion. Sur les 62 patients qui ont présenté une RC, 12 avaient initialement présenté une RP. La majorité des patients sont passés de la RP à la RC dans les 6 mois qui ont suivi la perfusion. Aucun des patients ayant reçu une perfusion de Kymriah n'a subi de greffe alors qu'il présentait une réponse au traitement (RC ou RP).

Au moment de la première analyse, la DR médiane n'était pas encore atteinte (NA, IC à 95 % : de 9,5 à NE [extrêmes : 0,3+ et 15,6+]).

Une analyse de suivi, faite 6 mois après la première analyse (suivi médian de 16,9 mois; extrêmes : 10,3 et 25,7 mois), a révélé que 65 patients affichaient une RC (TRC : 69 %; IC à 95 % : de 58,8 à 78,3) et que la DR médiane n'était toujours pas atteinte (IC à 95 % : de 15,6 à NE). Les patients ayant obtenu une RC ont bénéficié d'une réponse de plus longue durée (médiane non encore atteinte; IC à 95 % : de 15,6 à NE [extrêmes : 0,03+ et 21,1+]) que les patients ayant affiché une RP (DR médiane : 3,3 mois).

Résultats de l'étude

Tableau 14-6 Résultats relatifs à l'efficacité chez les adultes atteints de LF récidivant ou réfractaire (étude E2202)

| | |
|--|---|
| Temps médian écoulé entre la perfusion de Kymriah et la date butoir fixée pour la collecte des données | 10,9 (extrêmes : 4,3 et 19,7) mois |
| Paramètre d'évaluation principal | N = 94 |
| Taux de réponse complète (TRC), n (%) IC à 95 % | 62 (66,0) (de 55,5 à 75,4) |
| Paramètre d'évaluation secondaire | N = 94 |
| Taux de réponse global (TRG), n (%) IC à 95 % | 81 (86,2) (de 77,5 à 92,4) |
| Durée de la réponse (DR)** | N = 81 |
| DR chez les patients dont la meilleure réponse était une RC ou une RP, mois Médiane (IC à 95 %) Extrêmes | Non atteinte (de 9,5 à NE*) [0,03+ et 15,6+] |
| DRC*** chez les patients dont la meilleure réponse était une RC, mois Médiane (IC à 95 %) Extrêmes | (N = 62) Non atteinte [0,03+ et 15,6+] |

* NE : Non évaluable

** Définition de la DR (durée de la réponse) : temps écoulé entre l'apparition d'une réponse (RC ou RP) et une rechute ou le décès imputable au cancer sous-jacent, la date retenue étant la plus rapprochée, après censure du nouveau traitement anticancéreux, y compris la greffe de cellules souches.

*** Définition de la DRC (durée de la réponse complète) : temps écoulé entre l'apparition d'une RC et une rechute ou le décès imputable au cancer sous-jacent, la date retenue étant la plus rapprochée, après censure du nouveau traitement anticancéreux, y compris la greffe de cellules souches.

+ Ce symbole indique les valeurs censurées.

14.3 Immunogénicité

Dans le cadre des études cliniques, l'immunogénicité humorale du tisagenlecleucel a été mesurée par la détection des anticorps dirigés contre le CAR19 murin (anti-mCAR19) dans le sérum avant et après son administration. La majorité des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (91,1 %), des adultes atteints de LDGCB (93,9 %) et des adultes atteints de

LF (66,0 %) ont obtenu des résultats positifs au test de détection des anticorps anti-mCAR19 avant la perfusion.

Des anticorps anti-mCAR19 secondaires au traitement ont été décelés chez 40,5 % des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL, chez 8,7 % des adultes atteints de LDGCB et chez 28,7 % des adultes atteints de LF.

Rien n'indique que la présence d'anticorps anti-mCAR19 préexistants et provoqués influence de manière importante les paramètres cinétiques cellulaires et la réponse clinique.

L'immunogénicité cellulaire chez les patients atteints de LAL à cellules B, de LDGCB récidivante ou réfractaire ou de LF a été évaluée par détermination de la production intracellulaire d'interféron gamma en réponse à la stimulation par le peptide mCAR19. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre les réponses d'immunogénicité cellulaire et les paramètres cinétiques cellulaires et les réponses cliniques.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des études non cliniques ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* pour évaluer la biodistribution et la persistance de Kymriah ainsi que le risque de prolifération cellulaire incontrôlée qui lui est associé. Kymriah a été détecté principalement dans la rate, le poumon, le rein et la moelle osseuse, et a persisté jusqu'à 217 jours après l'injection dans des modèles de xénogreffe de cellules leucémiques chez la souris. Ni les études *in vitro* ni les études *in vivo* n'indiquent que Kymriah était associé à une prolifération cellulaire incontrôlée.

Paramètres pharmacologiques d'innocuité et toxicité de doses répétées

Aucune étude pharmacologique de l'innocuité n'a été réalisée.

Aucune étude sur la toxicité de doses répétées n'a été réalisée.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucun test de génotoxicité et aucune étude de carcinogénicité n'ont été réalisés avec Kymriah dans des modèles de rongeurs.

Des études *in vitro* sur l'expansion des lymphocytes T CAR-positifs (tisagenlecleucel) de donneurs en bonne santé et de patients n'ont révélé aucun signe de transformation ou d'immortalisation des lymphocytes T. Les études *in vivo* réalisées chez des souris immunodéprimées n'ont mis en lumière aucun signe de croissance cellulaire anormale ni d'expansion clonale des cellules jusqu'à 7 mois après l'administration de Kymriah. Une analyse du site d'insertion génomique du vecteur lentiviral a été réalisée sur les produits de Kymriah provenant de 14 donneurs individuels (12 patients et 2 volontaires sains). Aucun élément n'a indiqué une intégration préférentielle proche des gènes susceptibles de poser problème ou un développement préférentiel des cellules comportant des sites d'intégration susceptibles de poser problème.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude non clinique sur l'innocuité pour la fonction reproductrice n'a été menée.

Études sur des animaux juvéniles

Aucune étude sur la toxicité chez les animaux juvéniles n'a été réalisée.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrKYMRIAH^{MD}
[kim-ri-a]
(tisagenlecleucel)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Kymriah^{MD}. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Kymriah sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes prenant Kymriah :

- Forte fièvre, étourdissements et sensation de tête légère qui peuvent être des symptômes d'une maladie grave appelée « syndrome de relargage de cytokines » (SRC). Les autres symptômes du SRC comprennent les battements cardiaques rapides, les frissons, la difficulté à respirer, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires ou l'hypotension.
- Des problèmes neurologiques tels qu'altération de la conscience ou diminution du niveau de conscience, delirium, confusion, agitation, convulsions, difficulté à parler et à comprendre, et perte d'équilibre.

Kymriah ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

Qu'est-ce que Kymriah?

Kymriah est fabriqué à partir de vos propres globules blancs normaux appelés « lymphocytes T ». Ces cellules sont importantes pour le bon fonctionnement de votre système immunitaire (mécanisme de défense de l'organisme). Kymriah est offert dans des sacs pour perfusion.

Pour quoi utilise-t-on Kymriah?

Kymriah est utilisé pour traiter :

- la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL à cellules B), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux. Kymriah peut être administré aux enfants et aux jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins;
- le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux, principalement dans les ganglions lymphatiques. Kymriah peut être administré aux adultes (âgés de 18 ans ou plus) chez lesquels le LDGCB est réapparu après d'autres traitements ou lorsque les autres traitements ont échoué.

Pour l'indication suivante, Kymriah a reçu un avis de conformité avec conditions, c'est-à-dire qu'après examen de son dossier, Santé Canada a autorisé sa vente et son achat au Canada,

mais que le fabricant a accepté de réaliser plus d'études pour s'assurer que ce médicament agit bien comme il est censé le faire. Pour obtenir plus de renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

- Kymriah est utilisé pour traiter le lymphome folliculaire (LF), une forme de cancer touchant certains types de globules blancs appelés « lymphocytes », principalement dans les ganglions lymphatiques. On dit que le lymphome est « folliculaire » parce que les globules blancs anormaux se forment dans des amas appelés « follicules » à l'intérieur des ganglions lymphatiques. Kymriah peut être administré aux adultes (âgés de 18 ans ou plus).

Un avis de conformité avec conditions? De quoi s'agit-il?

Un avis de conformité avec conditions est une forme d'autorisation permettant la vente d'un médicament au Canada.

Santé Canada accorde ce type d'autorisation uniquement aux médicaments qui permettent de traiter, de prévenir ou de faciliter le diagnostic d'une maladie grave ou menaçant la vie des patients. Les médicaments en question doivent avoir fait preuve d'une efficacité prometteuse en plus d'être de grande qualité et raisonnablement sûrs. Ils doivent également répondre à un besoin médical important au Canada ou être beaucoup plus sûrs que les médicaments qui existent déjà.

Les fabricants de ces médicaments doivent confirmer par écrit qu'ils acceptent d'indiquer clairement dans leurs monographies qu'ils ont reçu un avis de conformité avec conditions pour ces produits, de réaliser plus d'études pour s'assurer qu'ils agissent comme ils sont censés le faire, de surveiller de près les résultats obtenus avec eux une fois qu'ils sont vendus sur le marché et de transmettre leurs observations à Santé Canada.

Comment Kymriah agit-il?

Des lymphocytes T normaux sont prélevés de votre sang et un nouveau gène est introduit dans ceux-ci pour leur permettre de cibler les cellules cancéreuses plus efficacement. Lorsque Kymriah est perfusé dans votre sang, les lymphocytes modifiés reconnaissent les cellules cancéreuses et les détruisent.

Si vous avez des questions au sujet de la façon dont Kymriah agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, posez-les à votre médecin.

Quels sont les ingrédients de Kymriah?

Ingrédient médicinal : tisagenlecleucel

Ingrédients non médicinaux : albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4).

Kymriah est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Kymriah est offert sous la forme d'une suspension cellulaire répartie dans un ou plusieurs sacs pour perfusion. Kymriah est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois.

À quoi Kymriah ressemble-t-il?

Kymriah est une suspension de cellules (tisagenlecleucel) trouble ou limpide, incolore ou jaunâtre, qui est offerte dans un sac pour perfusion.

Ne pas utiliser Kymriah si :

Vous êtes allergique (hypersensible) au tisagenlecleucel ou à tout autre ingrédient de Kymriah.

Si vous croyez être allergique à l'une de ces substances, demandez conseil à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Kymriah, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez subi une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois. Votre médecin vérifiera si vous présentez des signes ou des symptômes d'une réaction du greffon contre l'hôte. Cette complication survient lorsque les cellules greffées s'attaquent à l'organisme et causent des symptômes comme une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou des selles sanglantes;
- si vous avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires ou des problèmes de tension artérielle, quels qu'ils soient;
- si vous constatez que vos symptômes de leucémie ou de lymphome s'aggravent. Si vous avez une leucémie, ces symptômes peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de faiblesse, un saignement des gencives ou des ecchymoses (bleus). Si vous avez un lymphome, ces symptômes peuvent comprendre une fièvre inexplicée, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes ou une perte de poids soudaine;
- si vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous avez reçu un vaccin au cours des 6 dernières semaines ou prévoyez en recevoir un dans les prochains mois;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir (voir les sections Grossesse et allaitement et Contraception pour les femmes et les hommes);
- si vous avez une infection; toute infection devra être traitée avant la perfusion de Kymriah.

Surveillance avant et après le traitement par Kymriah**Avant l'administration de Kymriah**

Avant de vous administrer la perfusion de Kymriah, votre médecin :

- évaluera votre fonction cardiaque et votre fonction respiratoire, et il mesurera votre tension artérielle;
- vérifiera si vous êtes enceinte;
- cherchera à déceler d'éventuels signes d'infection. Toute infection évolutive sera traitée avant l'administration de Kymriah;
- vérifiera si votre lymphome ou votre leucémie s'aggrave;
- cherchera à déceler tout signe de réaction du greffon contre l'hôte, une complication médicale qui peut s'observer chez les personnes ayant subi une greffe;
- vous fera passer des analyses sanguines pour mesurer votre taux sanguin d'acide urique et le nombre de cellules cancéreuses contenues dans votre sang. Les résultats de ces analyses révéleront si vous êtes susceptible d'avoir le syndrome de lyse tumorale (SLT); le cas échéant, on vous prescrira des médicaments qui réduiront ce risque.
- vérifiera s'il y a des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ou contre le VIH dans votre sang.

Après l'administration de Kymriah

- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine après l'administration de Kymriah, étant donné que le nombre de cellules et d'autres éléments présents dans votre sang – notamment différents types de globules blancs et/ou d'anticorps normaux contribuant à combattre les infections – pourrait diminuer.
- Votre médecin vous évaluera régulièrement afin de déceler tout signe évocateur du SRC ou de problèmes neurologiques.
- Il se peut que le traitement fausse les résultats de certains tests de dépistage du VIH : discutez de cette éventualité avec votre médecin.
- Ne faites aucun don de sang, d'organe, de tissu, de sperme, d'ovocytes ou d'autres types de cellules.
- Il faudra vous surveiller pour le reste de votre vie afin de vérifier si votre lymphome ou votre leucémie réapparaît ou si un nouveau cancer survient. Si vous présentez un nouveau cancer, vous ou votre médecin devrez communiquer avec Novartis (mykymriah.cart@novartis.com ou 1-833-395-2278).
- On devra surveiller l'apparition de manifestations neurologiques.
- On devra surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection.
- On devra surveiller l'apparition de signes et de symptômes de SLT.

Enfants

Kymriah n'a pas été évalué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire et ne doit pas être administré chez ces derniers.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de LDGCB ou de lymphome folliculaire peuvent recevoir Kymriah suivant les mêmes modalités que les adultes plus jeunes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Kymriah

- Les vaccins « vivants »; plus particulièrement, vous ne devez pas recevoir de vaccin « vivant » :
 - au cours des 6 semaines qui précèdent la courte chimiothérapie (appelée chimiothérapie de « lymphodéplétion ») qui préparera votre organisme à recevoir les cellules Kymriah;
 - durant le traitement par Kymriah;
 - après le traitement, pendant que votre système immunitaire se rétablit.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Kymriah. On ignore quels sont les effets de Kymriah chez la femme enceinte ou qui allaite, et ce traitement pourrait être nocif pour le nouveau-né ou le nourrisson.

Votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte.

Si vous tombez enceinte ou pensez être tombée enceinte après avoir reçu Kymriah, informez-en immédiatement votre médecin.

Votre médecin vous expliquera les risques liés à l'administration de Kymriah durant la grossesse ou l'allaitement.

Contraception pour les femmes et les hommes

Les femmes qui peuvent tomber enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace après avoir reçu Kymriah. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces.

Les hommes sexuellement actifs qui reçoivent Kymriah doivent porter un condom pendant les relations sexuelles.

La grossesse ou la conception d'un enfant doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant après un traitement par Kymriah.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie ou de vous livrer à toute activité qui exige de la vigilance. Kymriah peut entraîner des problèmes, tels qu'une altération de la conscience ou une diminution du niveau de conscience, de la confusion et des convulsions au cours des 8 semaines qui suivent la perfusion.

Comment recevoir Kymriah?

Kymriah est toujours administré par un professionnel de la santé qualifié dans un centre de traitement certifié.

Kymriah contient des cellules sanguines humaines. Votre médecin prendra donc les précautions appropriées (comme porter des gants et des lunettes) lorsqu'il manipulera Kymriah afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses.

Prélèvement sanguin pour la fabrication de Kymriah

Kymriah est constitué de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera un peu de votre sang au moyen d'un tube introduit dans l'une de vos veines. Cette intervention, appelée « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répétée.
- Vos cellules sanguines seront congelées et envoyées au laboratoire qui préparera votre traitement par Kymriah. La durée de la fabrication de Kymriah est variable : elle est d'environ 3 à 4 semaines dans certains cas.
- En attendant que Kymriah soit prêt, votre médecin pourrait vous administrer un traitement pour stabiliser votre cancer si celui-ci s'aggrave et progresse durant cette période. Ce traitement risque de provoquer des effets secondaires, dont certains pourraient être graves ou mettre votre vie en danger. Votre médecin vous informera des effets secondaires possibles de ce traitement.
- Avant que vous receviez Kymriah, votre médecin pourrait aussi vous administrer une chimiothérapie pendant quelques jours pour préparer votre organisme au traitement par Kymriah.
- Kymriah est un traitement fabriqué spécialement pour vous. Il peut arriver que Kymriah ne puisse pas être fabriqué et administré avec succès. Dans certains cas, on peut procéder à une deuxième tentative de fabrication.

Médicaments administrés avant la perfusion de Kymriah

Il est possible que vous receviez des médicaments destinés à réduire le risque de réactions liées à la perfusion et/ou de fièvre de 30 à 60 minutes avant l'administration de Kymriah. Il pourrait s'agir entre autres d'acétaminophène et d'un antihistaminique H₁, comme la diphenhydramine.

Comment Kymriah est-il administré?

- Votre médecin vérifiera que les éléments d'identification qui figurent sur le sac pour perfusion sont bien les vôtres.
- Votre médecin vous administrera Kymriah par perfusion, c'est-à-dire au goutte-à-goutte par un tube introduit dans l'une de vos veines. En général, cette perfusion dure moins d'une heure. Durant la perfusion, le médecin surveillera si vous avez de la difficulté à respirer ou si vous avez des étourdissements (symptômes possibles de réactions allergiques).

Le traitement par Kymriah consiste en une administration unique.

Après la perfusion de Kymriah

Prévoyez de rester à proximité (à moins de 2 heures de route) de l'hôpital où vous avez été traité pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Kymriah. Votre médecin vous recommandera de retourner 2 ou 3 fois à l'hôpital pendant la première semaine, à tout le moins, et évaluera si vous avez besoin de rester hospitalisé après la perfusion. Cela permettra à votre médecin d'évaluer l'efficacité du traitement et de prendre en charge les effets secondaires que vous pourriez ressentir.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kymriah?

Les effets secondaires énumérés ci-dessous sont les plus fréquents (mais non les seuls) que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez Kymriah. Si vous présentez un effet secondaire, même s'il ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très fréquents :

- Douleur abdominale, constipation, perte de poids
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires
- Symptômes d'une augmentation du taux de sucre dans le sang, notamment soif, diminution du débit urinaire, urine foncée, rougeur et sécheresse de la peau, irritabilité
- Enflure des bras et des jambes

Fréquents :

- Enflure de l'abdomen
- Changement ou perte de la vision
- Maux de gorge, congestion nasale, symptômes semblables à la grippe
- Ballonnements, ulcères dans la bouche, sécheresse de la bouche
- Réactions cutanées, notamment éruption cutanée, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, démangeaisons (prurit), rougeur de la peau (érythème), transpiration excessive (hyperhidrose)
- Crampes musculaires
- Détresse émotionnelle excessive (anxiété)
- Troubles du sommeil

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|--|--|--------------|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | |
| | Cas graves seulement | Tous les cas |
| TRÈS FRÉQUENT | | |
| Fièvre, frissons, grelottements, nausées, vomissements, fatigue, étourdissements, douleur au point d'insertion de l'aiguille, cloques (ampoules), démangeaisons et/ou essoufflement ou respiration sifflante durant ou peu après la perfusion (possible réaction à la perfusion) | | √ |
| Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou grelottements, toux (symptômes possibles d'une infection) | | √ |
| Tendance à saigner ou à se faire des bleus plus facilement que d'habitude (symptômes possibles d'une diminution du nombre de certaines cellules, appelées « plaquettes », dans le sang) | | √ |
| Infections fréquentes, faiblesse, fatigue, fièvre, frissons et/ou grelottements, maux de gorge, ulcères dans la bouche, éruption cutanée, enflure, jaunissement ou pâleur de la peau, jaunissement du blanc des yeux, saignement interne ou externe difficile à arrêter, sang dans les urines, souffle court, mouvements anormaux du corps, irritabilité (symptômes possibles de troubles du sang) | | √ |
| Fatigue extrême, faiblesse, essoufflement (symptômes possibles d'une diminution du nombre de globules rouges) | | √ |
| Forte fièvre, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration excessive, éruption cutanée, perte d'appétit, fatigue, maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère, essoufflement, difficulté à respirer, respiration rapide, coloration bleutée des lèvres ou des extrémités (symptômes possibles du SRC) | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|---|--|--------------|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | |
| | Cas graves seulement | Tous les cas |
| Troubles respiratoires, notamment toux, respiration rapide, respiration douloureuse, essoufflement ou difficulté à respirer, souffle court (symptôme possible d'œdème pulmonaire, une accumulation de liquide dans les alvéoles [espaces aériens] des poumons qui nuit au passage de l'oxygène dans le sang) | | √ |
| Changement de la personnalité, maux de tête, confusion, paralysie d'une partie du corps ou de tout le corps, raideur de la nuque, troubles de la parole ou anomalies des mouvements oculaires (symptômes possibles d'encéphalopathie ou d'encéphalopathie métabolique) | | √ |
| Étourdissements, sensation de tête légère (symptômes possibles d'hypotension) | | √ |
| Infections virales, bactériennes ou fongiques | | √ |
| Enflure des chevilles (symptôme possible d'une diminution du taux d'albumine dans le sang) | | √ |
| Coloration bleue des lèvres ou des extrémités (hypoxie) | | √ |
| Diminution importante du débit urinaire (symptôme possible d'une lésion rénale aiguë) | | √ |
| FRÉQUENT | | |
| Fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions (symptômes possibles d'une diminution du taux de sodium dans le sang) | | √ |
| Troubles du système nerveux central, notamment tremblements involontaires du corps, picotements ou engourdissement (paresthésie), altération de la mémoire ou de la pensée (troubles cognitifs), engourdissement ou picotements dans les doigts et les orteils (neuropathie périphérique), mouvements du corps incontrôlés tels que tremblements, soubresauts, secousses, spasmes, contractions ou troubles de la démarche (dysfonction motrice), difficulté à parler ou à comprendre (troubles de la parole) | | √ |
| Fièvre, malaise, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (symptômes possibles de lymphohistiocytose hémophagocytaire) | | √ |
| Production d'urine inférieure à la normale et/ou spasmes musculaires (symptômes possibles de syndrome de lyse tumorale) | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | |
|--|--|--------------|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | |
| | Cas graves seulement | Tous les cas |
| Faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler (symptômes possibles d'un accident vasculaire cérébral) | | √ |
| Convulsions, crises convulsives | | √ |
| Douleur neuropathique intense (névralgie) | | √ |
| Battements cardiaques rapides et/ou irréguliers, essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds ou des jambes, arrêt des battements cardiaques (symptômes possibles d'insuffisance cardiaque, d'aggravation d'une insuffisance cardiaque existante ou d'un arrêt cardiaque) | | √ |
| Enflure et œdème (symptômes possibles d'un syndrome de fuite capillaire dans le contexte d'un SRC) | | √ |
| Forte fièvre, frissons, difficulté à respirer, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, selles sanglantes, diminution importante du débit urinaire (symptômes possibles d'un syndrome de défaillance multiviscérale) | | √ |
| Tremblements involontaires du corps, difficulté à écrire, difficulté à exprimer verbalement ses pensées, troubles de l'attention, somnolence (<i>symptômes possibles du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices</i>) | | √ |
| État de confusion grave (<i>delirium</i>) | | √ |
| PEU FRÉQUENT | | |
| Difficulté à maîtriser ses mouvements (<i>ataxie</i>) | | √ |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | |
| Difficulté à respirer, étourdissements (symptômes possibles de réactions allergiques) | | √ |
| Faiblesse ou engourdissement des bras ou des jambes, détérioration ou perte de la vision, idées fixes ou pensées irrationnelles non partagées par les autres, maux de tête, altération de la mémoire ou de la pensée, comportements inhabituels (symptômes possibles de neurotoxicité) | | √ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Pour la population en général : Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez le déclarer à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Novartis Pharma Canada inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Pour en savoir plus sur Kymriah :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<https://www.novartis.ca/fr>) ou encore par téléphone en composant le 1 800 363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par
Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 19 décembre 2022

Kymriah est une marque déposée.