

Matériel de formation sur KYMRIAH® destiné aux professionnels de santé



1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion IV

Informations importantes relatives à la sécurité afin de réduire les risques potentiellement fatals de syndrome de relargage des cytokines et d'effets neurologiques.

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM Juin 2021 Version 2-AMM



Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de Kymriah®.

Comme pour tout médicament contenant une nouvelle substance active, ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Table des matières

et ses indications thérapeutiques	4
Documents mis à disposition des professionnels de santé et des patients	
Plan de Gestion du Risque (PGR) de KYMRIAH® : messages clés des mesures additionnelles de réduction du risque	
Retarder la perfusion de KYMRIAH® si le patient présente	8
Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) associé à KYMRIAH®	9
Effets indésirables neurologiques associés à KYMRIAH®	
Information des patients/tuteurs	20
Suivi du patient au cours d'un traitement par KYMRIAH®	
Registre et signalement des effets indésirables	24
Cas particulier d'un médicament non conforme aux spécifications (00S – Out of Specifications)	25

Le médicament KYMRIAH® et ses indications thérapeutiques

KYMRIAH® est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue ciblant le CD19. KYMRIAH® contient du tisagenlecleucel, des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19. Le récepteur CAR comprend un fragment variable à chaine simple (scFv) anti-CD19 murin relié aux domaines co-stimulateurs 4-1BB et CD3-zeta. Les cellules CAR-T anti-CD19 sont amplifiées et reperfusées au patient ; elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant CD19.

KYMRIAH® est indiqué pour le traitement :

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

Documents de réduction des risques mis à disposition des professionnels de santé et des patients

Les documents suivants sont fournis dans le pack pour les professionnels de santé :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- Le document de formation relatif aux étapes de manipulations (réception, conservation, décongélation et préparation de la perfusion de KYMRIAH®) pour les centres hospitaliers effectuant les perfusions, la pharmacie et le laboratoire de thérapie cellulaire;
- Le document de formation sur KYMRIAH® destiné aux professionnels de santé.

Les documents suivants sont fournis dans le pack d'information pour les patients :

- La notice d'information du patient ou du soignant ;
- La carte d'alerte patient :
 - Le patient doit toujours porter la carte d'alerte patient sur lui et la présenter à tous les soignants qu'il est amené à consulter; les soignants doivent aider le patient à la compléter avec les informations demandées (notamment pour le N° d'identification du lot);
- Le document intitulé « Votre guide d'accompagnement » :
 - Il inclut des instructions pour les patients et des informations pour leurs professionnels de santé.

Plan de Gestion du Risque (PGR) de KYMRIAH®: messages clés des mesures additionnelles de réduction du risque

Les objectifs du programme de contrôle de la distribution sont :

- de diminuer les risques d'effets indésirables associés au traitement par KYMRIAH® en s'assurant que les hôpitaux et les centres associés qui dispensent la perfusion de KYMRIAH® soient spécifiquement qualifiés par Novartis.
- de fournir KYMRIAH® uniquement aux hôpitaux et centres associés qui sont qualifiés et seulement si le médecin impliqué dans le traitement du patient a terminé le programme de formation relatif à la prise en charge des Effets indésirables (SRC et effets neurologiques) ; et qu'il y a, sur site, un accès immédiat au tocilizumab.

Les objectifs du programme de formation sont :

Concernant le document de formation pour les centres hospitaliers effectuant les perfusions, la pharmacie et le laboratoire de thérapie cellulaire :

 d'informer sur la réception, la conservation, la manipulation, la décongélation et la préparation de la perfusion de KYMRIAH® afin de limiter une diminution de la viabilité cellulaire de KYMRIAH® due à une manipulation inappropriée du médicament et un potentiel impact ultérieur sur le profil de tolérance et d'efficacité.

Concernant le document de formation pour les professionnels de santé amenés à prescrire, dispenser et administrer KYMRIAH® :

- de faciliter l'identification du syndrome de relargage de cytokines (SRC) et d'effets indésirables neurologiques sévères ou menaçant le pronostic vital et de fournir les modalités de leur prise en charge;
- d'informer sur la déclaration des effets indésirables ;
- d'informer chaque patient, leur représentant légal ou la personne

de confiance qu'il a désignée, avant toute décision thérapeutique concernant :

- les risques de SRC et d'effets indésirables neurologiques et les mesures de prises en charge associées au traitement par KYMRIAH®;
- les cas où KYMRIAH® ne peut pas être fabriqué avec succès et la poche pour perfusion ne peut pas être fournie ;
- les cas où le médicament fabriqué est non conforme aux spécifications (Out-of-Specifications / OOS, à savoir que le produit ne répond pas aux critères de libération de lot ce qui rend le produit non conforme);
- la nécessité potentielle d'une chimiothérapie d'attente et le risque de progression de la maladie pendant le temps de fabrication.
- d'informer de la nécessité d'être hospitalisé lors de l'administration de KYMRIAH® et d'être suivi quotidiennement au sein de l'établissement hospitalier pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIAH®. Les patients doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion, en consultation hospitalière ou téléphonique, selon l'appréciation du médecin. Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) de l'établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.

Concernant le guide d'accompagnement patient :

- d'expliquer au patient qu'il y a un risque que KYMRIAH® ne puisse pas être fabriqué avec succès ou que le médicament ne soit pas conforme aux critères fixés; et qu'il ne puisse pas lui être administré;
- d'informer sur la possible nécessité d'une chimiothérapie d'attente (en attendant la fabrication du produit), sur les effets indésirables qu'elle peut entrainer et également du risque de progression de la maladie pendant le temps de fabrication de KYMRIAH®;
- d'informer et expliquer aux patients/aidants sur les risques de SRC et les effets indésirables neurologiques et quand solliciter un avis médical ;
- d'informer sur les obligations de suivi et les possibles hospitalisations après la perfusion de KYMRIAH®.

A noter que la liste exhaustive des effets indésirables observés dans les essais cliniques portant sur KYMRIAH® doit être consultée dans le résumé des caractéristiques du produit.

Afin de garantir une prise en charge adaptée, le centre hospitalier doit s'assurer qu'un environnement sécurisé notamment relatif à la gestion des SRC et des toxicités neurologiques soit mis en place avant l'administration des cellules CAR-T au patient, en garantissant la formation du personnel concerné (médecins spécialistes en hématologie ou compétents en maladie du sang, neurologues, réanimateurs et infectiologues).

Les professionnels de santé doivent s'assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon appropriée.

Les informations présentes dans cette brochure sont fournies par Novartis et sont à destination de tous les professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent KYMRIAH®.

Pour obtenir des copies de ce document, du document technique destiné aux professionnels de santé, de la carte d'alerte patient, des livrets patients, de la notice d'information et du résumé des caractéristiques de KYMRIAH $^{\circ}$, contactez :

NOVARTIS PHARMA S.A.S

Information et Communication Médicales Tél : 01.55.47.66.00 Mail : icm.phfr@novartis.com

Retarder la perfusion de KYMRIAH® si le patient présente :

Des effets indésirables graves non résolus (en particulier des atteintes pulmonaires, des atteintes cardiaques ou une hypotension artérielle) dus aux chimiothérapies antérieures

Une infection active non contrôlée

Une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) active

Une aggravation clinique significative de la charge leucémique ou une progression rapide du lymphome après une chimiothérapie lymphodéplétive

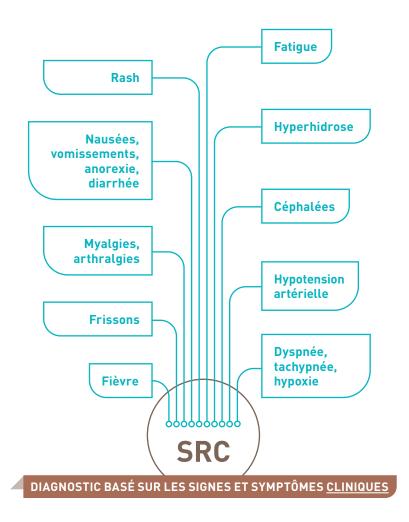
Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) associé à KYMRIAH®

Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC)

Le SRC est une réponse inflammatoire systémique associée à l'expansion cellulaire de KYMRIAH®, son activation et à la destruction des cellules tumorales.

- Des cas de SRC, dont certains d'évolution fatale ou menaçant le pronostic vital, ont été fréquemment observés après la perfusion de KYMRIAH®.
 - Chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'une LAL à cellules B r/r (étude ELIANA, n = 79) : 77 % des patients ont présenté un SRC de tout grade (système de gradation de l'université de Pennsylvanie) et 48 % ont présenté un SRC de grade ≥ 3. Deux décès sont survenus dans les 30 jours après la perfusion de KYMRIAH®. Un patient décédé d'une progression de la leucémie dans un contexte probable de SRC et un patient qui a présenté une hémorragie intracrânienne fatale qui s'est développée au cours d'un syndrome de relargage des cytokines résolu, un syndrome du compartiment abdominal, une coagulopathie et une insuffisance rénale.
 - Chez les patients adultes atteints d'un LDGCB r/r (étude JULIET, n = 115) : 57 % des patients ont présenté un SRC de tout grade (système de gradation de l'université de Pennsylvanie) et 23 % ont présenté un SRC de grade ≥ 3.
- Dans la plupart des cas, l'apparition du SRC est survenue entre 1 et 10 jours (délai médian d'apparition : 3 jours) après la perfusion de KYMRIAH®.
- Le délai médian de résolution du SRC était de 8 jours.
- Les patients atteints d'un SRC peuvent nécessiter une hospitalisation en unité de soins intensifs pour recevoir un traitement symptomatique spécialisé.

Signes et symptômes du SRC : tableau clinique



Toxicité pour certains organes induite par le SRC et effets indésirables associés

HÉPATIQUE

• Insuffisance hépatique : élévation du taux d'aspartateaminotransférase (ASAT), d'alanine-aminotransférase (ALAT) et hyperbilirubinémie

RÉNALE

• Insuffisance rénale incluant insuffisance rénale aigüe, pouvant nécessiter une dialyse

RESPIRATOIRE

• Insuffisance respiratoire, œdème pulmonaire, pouvant nécessiter une intubation et une ventilation mécanique

CARDIAQUE

- Arythmie
- Insuffisance cardiaque

VASCULAIRE

- Hypotension
- Syndrome de fuite capillaire

TROUBLES HÉMATOLOGIQUES DONT CYTOPÉNIE > 28 JOURS APRÈS LA PERFUSION DE KYMRIAH®

- Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, et/ou anémie
- Remarque: les facteurs de croissance myéloïdes, en particulier le facteur de stimulation de colonies granulomacrophagiques (GM-CSF), ne sont pas recommandés pendant les 3 premières semaines suivant la perfusion de KYMRIAH® ou jusqu'à la résolution du SRC (ils peuvent aggraver les symptômes du SRC)

COAGULOPATHIE AVEC HYPOFIBRINOGÉNÉMIE

- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec une diminution du taux de fibrinogène
- Peut provoquer une hémorragie

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE (SAM) ET LYMPHOHISTIOCYTOSE HÉMOPHAGOCYTAIRE (LHH)

- **Remarque** : un SRC sévère, un SAM et une LHH peuvent avoir des pathologies, des manifestations cliniques et un bilan biologique communs
- **Remarque** : quand un SAM ou une LHH surviennent suite à l'administration de KYMRIAH®, traiter conformément à l'algorithme de prise en charge du SRC

Facteurs de risque de SRC sévère qui pourraient être retenus dans la LAL et le LDGCB

Patients jusqu'à 25 ans inclus atteints d'une LAL à cellules B r/r, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus

MASSE TUMORALE AVANT LA PERFUSION

 Une masse tumorale élevée avant la perfusion, une masse tumorale non contrôlée ou en phase d'accélération après la chimiothérapie lymphodéplétive

INFECTION

- Une infection active peut augmenter le risque de SRC sévère
- Des infections peuvent également survenir pendant un SRC et augmenter le risque d'évènements fatals
- Avant l'administration de KYMRIAH®, prévoir un traitement prophylactique et thérapeutique approprié pour les infections, et s'assurer de la résolution complète de toute infection existante

APPARITION DE FIÈVRE

• Une fièvre d'apparition précoce peut être associée à un SRC sévère

APPARITION DU SRC

• Un SRC d'apparition précoce peut être associé à un SRC sévère

Patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) r/r après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique

MASSE TUMORALE AVANT PERFUSION

• Une masse tumorale élevée

Surveillance du SRC

- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration de KYMRIAH® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIAH®. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion, en consultation hospitalière ou téléphonique, selon l'appréciation du médecin, pour identifier tous signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, de neurotoxicités et autres toxicités.
- Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- La surveillance des signes et symptômes du SRC, des évènements neurologiques et des autres toxicités doit comprendre des examens physiques généraux complets et neurologiques, la prise de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Au premier signe de SRC, évaluer immédiatement le patient en vue d'une hospitalisation.
- Prise en charge du SRC
- Le SRC doit être pris en charge en fonction du tableau clinique du patient et conformément à l'algorithme de prise en charge du SRC dans le cadre du traitement par KYMRIAH®, tel que décrit dans le RCP et dans les pages suivantes.
- Dans toutes les indications, un traitement prophylactique et thérapeutique approprié doit être administré contre les infections en concertation avec le référent en infectiologie. La résolution complète de toute infection existante doit être assurée.
- Des infections peuvent également apparaître pendant un syndrome de relargage de cytokines et peuvent augmenter le risque d'un évènement fatal.
- Les patients présentant une dysfonction cardiaque cliniquement significative doivent être pris en charge conformément aux mesures et procédures de soins d'urgence. Une échocardiographie doit être envisagée.

- Un traitement anti-interleukine-6 (IL-6) par tocilizumab* est recommandé pour la prise en charge d'un SRC modéré à sévère lié au traitement par KYMRIAH®.
 - Avant la perfusion de KYMRIAH®, vérifier pour chaque patient qu'une dose de tocilizumab est disponible à l'hôpital pour une administration immédiate; l'hôpital doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures afin de pouvoir traiter un SRC conformément à l'algorithme de prise en charge des SRC.
- En raison de l'effet lympholytique connu des corticoïdes* :
 - Ne pas utiliser de corticoïdes en prémédication, sauf en cas d'urgence engageant le pronostic vital,
 - Éviter d'utiliser des corticoïdes après la perfusion, sauf en cas d'urgence engageant le pronostic vital ou conformément à l'algorithme de prise en charge du SRC,
- Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge du SRC.

14

^{*}KYMRIAH® poursuit son expansion et persiste malgré l'administration de tocilizumab et de corticoïdes (à faibles doses).

Algorithme de prise en charge du SRC dans le cadre du traitement par KYMRIAH®

SÉVÉRITÉ DU SRC

PRISE EN CHARGE

Syndrome prodromique : Fièvre peu élevée, fatigue, anorexie Maintenir une surveillance continue; exclure toute infection; en cas de neutropénie, administrer des antibiotiques selon le protocole local, en concertation avec le référent en infectiologie; fournir un traitement symptomatique

SRC nécessitant une intervention légère - un ou plusieurs des symptômes suivants :

Administrer des antipyrétiques, de l'oxygène, des solutés de remplissage et/ou des vasopresseurs à faible dose si nécessaire

- Fièvre élevée
- Hypoxie
- Légère hypotension

SRC nécessitant une intervention modérée à importante un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Instabilité
 hémodynamique
 malgré les solutés
 de remplissage
 et le traitement
 vasopresseur
- Aggravation de la détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, augmentation des besoins en oxygène y compris oxygène à haut débit et/ou besoin d'une ventilation mécanique
- Détérioration clinique rapide

- Administrer un traitement vasopresseur à forte dose ou plusieurs traitements vasopresseurs, de l'oxygène, une ventilation mécanique et/ou d'autres soins de support si nécessaire
- Administrer tocilizumab :
- Patient pesant moins de 30 kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure
- Patient pesant ≥ 30 kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure (dose maximale 800 mg)
- Répéter le tocilizumab selon les besoins avec un intervalle minimum de 8 heures s'il n'y a pas d'amélioration clinique
- En l'absence de réponse à la deuxième dose de tocilizumab, envisager une troisième dose de tocilizumab ou poursuivre les mesures alternatives de traitement des SRC
- Se limiter à 4 doses de tocilizumab maximum
- En l'absence d'amélioration clinique dans les 12 à 18 heures suivant la première dose de tocilizumab, ou en cas d'aggravation à tout moment, administrer 2 mg/kg de méthylprednisolone comme dose initiale, puis 2 mg/kg par jour jusqu' à ce que les traitements vasopresseurs et l'oxygène à haut débit ne soient plus nécessaires, puis diminuer

Effets indésirables neurologiques associés à KYMRIAH®

Surveillance des effets indésirables neurologiques

- Des évènements neurologiques pouvant être sévères voire pouvant menacer le pronostic vital ont été rapportés, en particulier une encéphalopathie, un état confusionnel ou des délires, survenant fréquemment et majoritairement dans les 8 semaines après la perfusion de KYMRIAH®. Les autres manifestations sont : diminution du niveau de conscience, convulsions, aphasie et trouble de la parole.
 - Chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'une LAL r/r (étude ELIANA, n = 79) : des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire de tous grades ont été **observées chez 39 % des patients, de grade ≥ 3 chez 10 % des patients** dans les 8 semaines suivant la perfusion.
 - Chez les patients adultes atteints d'un LDGCB r/r (étude JULIET, n = 115) : des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire de tous grades ont été observées chez 20 % des patients, de grade ≥ 3 chez 11 % des patients.
- La majorité des évènements neurologiques sont survenus dans les 8 semaines suivant l'administration de KYMRIAH® :
 - Délai médian d'apparition : 8 jours pour la LAL à cellules B et 6 jours pour le LDGCB.
 - Délai médian de résolution : **7 jours pour la LAL à cellules B et 13 jours pour le LDGCB.**
 - La majorité des évènements étaient transitoires.

- Chronologie des évènements neurologiques :
 - Apparition précoce : en même temps que le SRC et les fortes fièvres pendant le développement, et au moment du grade maximal du SRC.
 - Apparition retardée : après la résolution du SRC.
 - En l'absence de SRC.
- Prévoir un examen neurologique par un neurologue dès que possible et avant l'administration du traitement, afin d'être en mesure de faciliter la prise en charge ultérieure en cas d'atteinte cérébrale avec une sensibilisation des neurologues.
- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration de KYMRIAH® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIAH® pendant lesquels une surveillance quotidienne est recommandée. Les patients doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion, en consultation hospitalière ou téléphonique selon l'appréciation du médecin, pour identifier tous signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage des cytokines, de neurotoxicités et autres toxicités.
- Les patients doivent être informés de leur obligation de rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- La surveillance des signes et symptômes du syndrome de relargage des cytokines, des évènements neurologiques et des autres toxicités doit comprendre des examens physiques généraux complets et neurologiques, la prise de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Évaluation et prise en charge des effets indésirables neurologiques

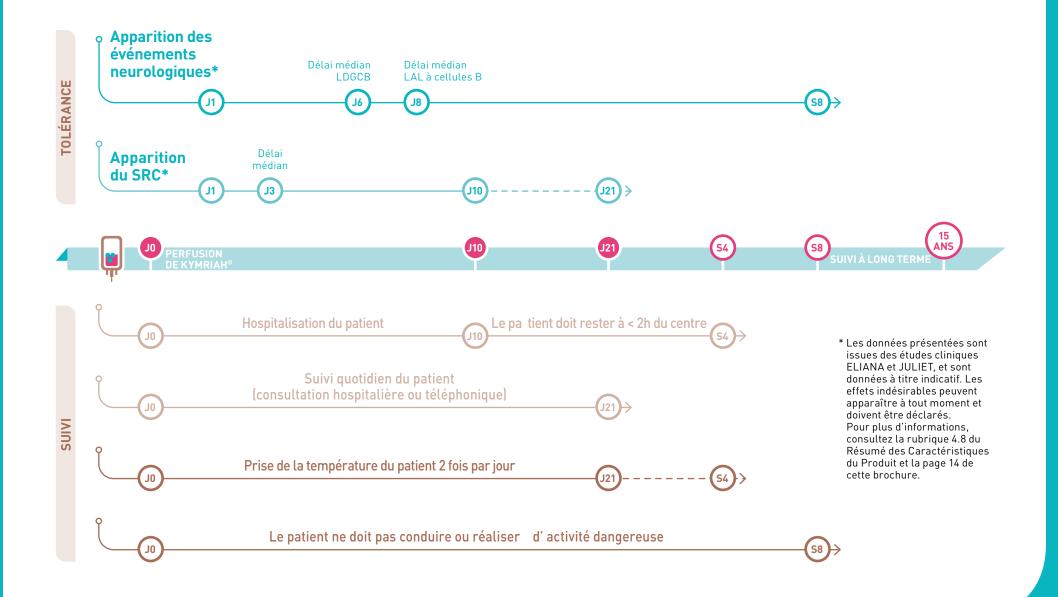
- Les patients doivent faire l'objet d'un bilan diagnostique à la recherche d'évènements neurologiques et doivent être pris en charge en fonction de la physiopathologie sous-jacente et conformément à la pratique locale.
- L'évaluation et la gradation des évènements neurologiques peuvent notamment comprendre : une évaluation neurologique et un bilan des fonctions neurologiques telles que le niveau de conscience, les symptômes moteurs, les convulsions et les signes d'une hypertension intracrânienne/œdème cérébral.
- Une prise en charge rapide et efficace du SRC peut prévenir certaines complications neurologiques associées au traitement par KYMRIAH®.
- Si l'évènement neurologique survient en même temps que le SRC, voir l'algorithme de prise en charge du SRC pour une recommandation de traitement.
- Les évènements neurologiques doivent être pris en charge en lien avec le neurologue.
- Envisager l'administration de médicaments anticonvulsivants (ex. lévétiracétam) pour les patients à haut risque (antécédents de convulsions) ou administrer ces médicaments en présence de convulsions.
- En cas d'encéphalopathie, de délire ou d'évènements associés : un traitement approprié et symptomatique doit être mis en œuvre conformément à la pratique locale. En cas d'aggravation des évènements, envisager une courte cure de corticoïdes.

Information des patients/tuteurs

- Le médecin doit remettre 3 documents à chaque patient : la notice d'information de KYMRIAH®, le livret patient (« Votre Guide d'Accompagnement »), et la Carte d'Alerte de traitement par KYMRIAH®. Ces documents doivent être revus en détails avec le patient.
- Les patients doivent lire et garder la notice d'information. Cette notice d'information doit être relue et expliquée aux patients, à leurs représentants légaux et à leurs aidants. Les patients doivent lire et conserver le document « Votre Guide d'Accompagnement » afin de se souvenir des signes et symptômes du SRC, des évènements neurologiques, et des signes cliniques des autres effets indésirables importants nécessitant un avis médical immédiat.
- Les patients doivent lire la Carte d'Alerte de traitement par KYMRIAH® dans son intégralité. Ils doivent la porter sur eux en permanence et la montrer à chaque professionnel de santé consulté.
- Les patients doivent être informés de la possibilité que KYMRIAH® puisse ne pas être fabriqué avec succès et que la poche pour perfusion ne puisse pas être administrée si le médicament fabriqué est non conforme aux spécifications (out-of-specifications / 00S). Dans certains cas d'00S, le médicament peut tout de même être fourni à la demande du médecin et en concertation avec le patient, en fonction de l'état clinique du patient, des autres alternatives thérapeutiques à disposition et de l'évaluation du risque fournie par Novartis [cf. page 25 Cas particulier d'un médicament non conforme aux spécifications (00S Out of Specifications)]. Un nouveau prélèvement peut également être envisagé et une seconde fabrication de KYMRIAH® peut être essayée.
- Les patients doivent être informés du besoin potentiel de traitement de chimiothérapie pour contenir la charge tumorale (traitement d'attente) en attendant la fabrication du médicament et des effets indésirables associés.
- Les patients doivent être informés du risque de progression de la maladie pendant le temps de fabrication de KYMRIAH®.

- Les patients doivent être informés qu'ils peuvent recevoir une courte cure de chimiothérapie lymphodéplétive avant de recevoir KYMRIAH®.
- Les patients doivent être informés du risque de SRC et d'évènements neurologiques et doivent immédiatement contacter leur hématologue ou le service hospitalier où ils sont suivis s'ils présentent des signes et symptômes associés au SRC et aux évènements neurologiques.
- Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures de transport) d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- Les patients doivent être informés qu'ils seront hospitalisés pour l'administration de KYMRIAH® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIAH®, afin de permettre la surveillance des SRC, évènements neurologiques et autres toxicités. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion, en consultation hospitalière ou téléphonique, selon l'appréciation du médecin.
- Les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre leur température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après l'administration de KYMRIAH®. Si la température est élevée, ils doivent consulter immédiatement leur médecin.
- En raisons des troubles causés par KYMRIAH® tels qu'une altération ou une diminution de la conscience, une confusion et des convulsions dans les 8 semaines suivant la perfusion, les patients ne doivent pas conduire, ne pas utiliser des machines lourdes, ni participer à des activités nécessitant de la concentration et de la vigilance.
- Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules.

Suivi du patient au cours d'un traitement par Kymriah®



Registre et signalement des événements indésirables

- Les professionnels de santé doivent proposer à leurs patients de participer à une étude de suivi à long terme ou au Registre CAR-T (par l'intermédiaire du CIBMTR* ou de l'EBMT*) après le traitement par KYMRIAH® pour un suivi approprié de la sécurité et de l'efficacité pendant 15 ans :
 - > Étude de sécurité post-AMM (PASS)
 - > Suivi à long terme des patients atteints d'hémopathies malignes B et traités par KYMRIAH® pendant une durée pouvant atteindre 15 ans après la perfusion.
- Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable. Lorsque vous déclarez un effet indésirable, vous devez toujours inclure le numéro d'identification du lot de KYMRIAH® imprimé sur le devant de la carte d'alerte patient. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr.

Cas particulier du médicament non conforme aux spécifications (00S - Out of Specifications)

- Dans certains cas, il arrive que la fabrication de KYMRIAH® ne soit pas possible ou que les critères de libération ne soient pas atteints en raison de facteurs spécifiques au patient ou à l'échec de la fabrication.
- Dans le cas où le médicament ne peut être fabriqué ou si la fabrication du médicament est non conforme aux spécifications (OOS), l'hématologue sera informé aussi vite que possible par Novartis conformément à la section 11.5 du volume 4 des lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapies innovantes (MTI), afin que les mesures appropriées pour le patient puissent être prises.
- Dans le cas où un lot de KYMRIAH® s'avère être OOS, Novartis réalisera une évaluation de l'efficacité et de la tolérance attendues rapportée à ce défaut qualité spécifique. Cette évaluation du risque prendra aussi en considération les précédentes expériences cliniques d'administration de KYMRIAH® dans les études cliniques et dans les conditions commerciales disponibles et publiées dans la littérature. Il est important de noter que l'évaluation ne fournit pas de recommandation sur l'administration, mais a pour objectif d'informer l'hématologue des risques associés à l'administration de ce lot OOS. L'évaluation du risque réalisée par Novartis sera communiquée à l'hématologue.
- Sur la base de cette évaluation du risque, et en fonction de l'état du patient et des alternatives thérapeutiques à disposition, l'hématologue pourra en concertation avec son patient, soit demander à Novartis de lui fournir le médicament OOS pour l'administrer ou de considérer la fabrication d'un nouveau lot (si cela est réalisable), soit opter pour un autre type de traitement.
- Si l'hématologue choisit d'administrer le médicament OOS à son patient, les autorités de santé françaises (ANSM) et européennes (EMA) seront informées de cette décision par Novartis.
- Comme pour tous les autres patients traités par KYMRIAH®, il doit être proposé aux patients traités avec un médicament 00S de participer au registre permettant un suivi à long terme de 15 ans.
- Les règles de signalement des effets indésirables s'appliquent aussi aux médicaments 00S.

^{*}CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research ; EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Notes	Notes

131660 - Juin 2021 - Copyright Novartis Pharma SAS

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou scannez le QR code.

