

Traitement dans le cadre
d'un Accès Précoce

Brochure professionnels de santé

INFORMATIONS IMPORTANTES RELATIVES À LA SÉCURITÉ :

- **SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE**
- **EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES**

Cette brochure est diffusée sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

Version 1 Accès Précoce Lymphome Folliculaire – Avril 2022

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, son utilisation est autorisée dans le cadre d'un Accès Précoce et est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les 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

| | |
|---|----|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS DES TERMES..... | 3 |
| 1. INDICATION..... | 4 |
| 2. QU'EST-CE QUE YESCARTA® ? | 4 |
| 3. OBJECTIF DE CETTE BROCHURE POUR YESCARTA®..... | 4 |
| 4. COMMENT UTILISER CETTE BROCHURE ?..... | 5 |
| 5. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER YESCARTA® | 5 |
| 6. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE | 6 |
| 7. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES..... | 10 |
| 8. SUIVI APRÈS LA PERFUSION DE YESCARTA® | 13 |
| 9. CONSEILS AU PATIENT | 14 |
| 10. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES | 14 |
| 11. RÉFÉRENCES | 15 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Signes ou symptômes associés au CRS | 6 |
| Tableau 2. Grade de CRS (excluant les effets indésirables neurologiques) | 7 |
| Tableau 3. Catégories de sévérité de CRS et recommandations de prise en charge | 8 |
| Tableau 4. Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques | 10 |
| Tableau 5. Détermination du grade et recommandations de prise en charge des effets indésirables neurologiques | 11 |

Abréviations et définitions des termes

| Abréviation/Terme | Définition/Explication |
|-------------------|---|
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| CAP | Carte d'alerte patient |
| CAR | Récepteur d'antigène chimérique |
| CD | Cluster de différenciation |
| CE | Commission Européenne |
| CRPV | Centre Régional de Pharmacovigilance |
| CRS | Syndrome de relargage cytokinique (communément qualifié de CRS : Cytokine Release Syndrome) |
| CVVHD | Hémodialyse veino-veineuse continue |
| EBMT | <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (Société Européenne de Greffe de moelle) |
| EEG | Electroencéphalogramme |
| GVHD | <i>Graft-Versus Host Disease</i> (maladie du greffon contre l'hôte) |
| HAS | Haute autorité de Santé |
| ICANS | <i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| LF | Lymphome Folliculaire |
| LHH/SAM | Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages |
| MARR | Mesures Additionnelles de Réduction du Risque |
| PDS | Professionnel de Santé |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| SNC | Système nerveux central |

1. INDICATION

YESCARTA® est indiqué en accès précoce pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre d'un accès précoce avec la mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques (MARR) afin de s'assurer que les bénéfices l'emportent sur les risques. L'administration de YESCARTA® peut entraîner des effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital voire fatals, comme le Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS) et des effets indésirables neurologiques graves.

YESCARTA® doit être administré dans un établissement de santé qualifié. Le traitement doit être instauré sous la responsabilité et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le traite-

2. QU'EST-CE QUE YESCARTA® ?

YESCARTA® est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées qui se lient aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 aux cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zêta activent la cascade

3. OBJECTIF DE CETTE BROCHURE POUR YESCARTA®

Cette brochure est destinée à tous les professionnels de santé prescrivant, dispensant ou administrant YESCARTA® dans le cadre d'un accès précoce.

Cette brochure est destinée à fournir des informations sur les effets indésirables graves de CRS et les effets indésirables neurologiques graves associés à l'utilisation de YESCARTA®, y compris des recommandations pour la surveillance des CRS et des effets indésirables neurologiques sévères, également appelés syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices ou ICANS pour « *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* » ainsi que sur les modalités de déclaration de tout effet indésirable. La brochure sera axée sur la manière de gérer les symptômes associés aux CRS et aux effets indésirables neurologiques graves. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté. Chaque patient (ou la personne de confiance qu'il aura désignée) doit recevoir une carte d'alerte du patient (CAP) de leur médecin afin de les informer des symptômes du CRS et des effets indésirables neurologiques graves et de la nécessité de signaler

ment des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par YESCARTA® dans le cadre d'un programme d'éducation dédié.

Tout établissement de santé qualifié doit disposer d'une quantité suffisante de tocilizumab (1 dose de tocilizumab pour chaque patient et accès à 1 dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente). Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS sont disponibles sur site.

Les informations présentées dans cette brochure destinée aux professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent YESCARTA® sont fournies par Gilead Sciences SAS (ci-après dénommée Gilead).

de signalisation, qui conduit à l'activation, la prolifération, l'acquisition de fonctions effectrices et la sécrétion de cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19.

immédiatement les symptômes à leur médecin traitant/hématologue. Les professionnels de santé doivent également conseiller à leurs patients de garder la CAP avec eux à tout moment et de la montrer à tout professionnel de santé qui pourrait les traiter.

Pour une information complète, y compris sur les risques détaillés dans cette brochure, veuillez lire attentivement le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la Notice destinée au patient de YESCARTA® pour plus d'information concernant ces effets et tout autre risque. Veuillez également lire cette brochure destinée aux professionnels de santé avant de prescrire YESCARTA®. Ceci vous permettra de mieux comprendre comment YESCARTA® est utilisé et vous aidera à :

- Identifier les effets indésirables graves de CRS et effets indésirables graves neurologiques/ICANS et évaluer leur sévérité ;
- Prendre en charge de façon appropriée, en fonction du grade de sévérité, ces effets indésirables ;

- Expliquer au patient, à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, les informations contenues dans la CAP et comment l'utiliser ;
- Vous assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon adéquate et appropriée.

Les informations présentes dans cette brochure sont fournies par Gilead, et sont à destination de tous professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent YESCARTA®. Pour obtenir des copies de la carte d'alerte patient dans le cadre de l'Accès Précoce, contactez le département d'information médicale de Gilead : Téléphone 0800 45 04 60 ou 01 46 09 41 00 ; Email : FRmed.info@gilead.com

Veuillez consulter le RCP de YESCARTA® pour plus d'informations.

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités

4. COMMENT UTILISER CETTE BROCHURE ?

L'objectif de cette brochure est de vous aider à :

- Identifier les patients présentant un CRS ou des effets indésirables neurologiques graves/ICANS ;
- Connaître l'importance de procéder au diagnostic différentiel des autres causes pouvant être à l'origine des symptômes rapportés ;

définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD). Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté associé à YESCARTA® en complément de l'enregistrement de ces données dans le registre DESCAR-T.

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 événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

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

5. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER YESCARTA®

- Afin de réduire les risques associés à YESCARTA®, les établissements de santé doivent être qualifiés avant de pouvoir commander YESCARTA®. Dans le cadre du processus de qualification, les professionnels de santé seront formés aux matériels d'éducation.
- Afin de garantir une prise en charge adaptée, le centre hospitalier doit s'assurer qu'un environnement sécurisé notamment relatif à la gestion des CRS et des toxicités neurologiques, soit mis en place avant l'administration de YESCARTA® au patient, en garantissant l'implication d'un neurologue, d'un réanimateur et d'un infectiologue.
- YESCARTA® doit être administré dans un établissement de santé qualifié. L'établissement

de santé qualifié doit s'assurer d'avoir à disposition 1 dose de tocilizumab (un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6) pour chaque patient avant la perfusion de YESCARTA®, 2 heures avant l'administration, dans le cas où il serait requis pour traiter un CRS. Les hôpitaux doivent avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS sont disponibles sur site.

- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration de YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après

l'administration de YESCARTA®. Surveiller les patients quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion de YESCARTA® pour détecter des signes et symptômes de CRS, effets neurologiques ou autres toxicités.

- A l'issue du suivi quotidien, le patient doit faire l'objet d'un suivi hebdomadaire, possiblement par entretien téléphonique, pour évaluer la potentielle apparition de signes et symptômes évoquant un CRS et/ou effets indésirables neurologiques, et pendant une durée laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.
- Demandez aux patients de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un centre hospitalier qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- Le LYSARC (the Lymphoma Academic Research Organisation) tient un registre pour le suivi des patients traités par YESCARTA®. Pour plus d'informations, vous pouvez contacter le LYSARC (registre DESCAR-T) par email : contact@ly sarc.org.
 - L'objectif du registre est de collecter des données à long terme sur YESCARTA®. Il est prévu que les patients soient inclus et suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de ce produit.
 - L'inclusion de données dans le cadre du registre ne remplace pas l'obligation de déclaration spontanée d'effets indésirables.

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 événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

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

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

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

YESCARTA® ne doit pas être administré tant que ces événements ne sont pas résolus.

6. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE

Tableau 1. Signes ou symptômes associés au CRS

| SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE (CRS) | |
|---|---|
| N'importe quel organe peut être touché par le CRS. Les signes et symptômes suivants sont fréquents : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Fatigue • Insuffisance cardiaque • Tachycardie • Arythmies cardiaques • Dyspnée • Hypoxie • Syndrome d'hyperperméabilité capillaire | <ul style="list-style-type: none"> • Frissons • Insuffisance rénale • Céphalées • Malaise • élévation des transaminases • Nausées • Diarrhées • Hypotension |

Un CRS est survenu chez 93 % des patients dans ZUMA-1 et 77 % des patients dans ZUMA-5. Onze pour cent (11 %) des patients dans ZUMA-1 et 6 % des patients dans ZUMA-5 ont présenté un CRS de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 2 jours (intervalle : 1 à 12 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 4 jours (intervalle : 1 à 11 jours) pour

les patients dans ZUMA-5 et la durée médiane était de 7,5 jours (intervalle : 2 à 29 jours, à l'exception d'une observation aberrante de 58 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 6 jours (intervalle : 1 à 27 jours) pour les patients dans ZUMA-5. Quarante-vingt-dix-huit pour cent (98 %) des patients dans ZUMA-1 et 99 % des patients dans ZUMA-5 ont eu une résolution de leur CRS.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au CRS incluaient la fièvre (90 %), l'hypotension (42 %), l'hypoxie (23 %), les frissons (23 %), la tachycardie (17 %) et la tachycardie sinusale (17 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluaient : fièvre (5 %), hypoxie (3 %), hypotension (1 %), atteinte rénale aiguë (1 %), fibrillation auriculaire (1 %), flutter auriculaire (1 %), et baisse de la fraction d'éjection (1 %).

Une hospitalisation est requise lors de l'administration de YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration pour détecter des signes et symptômes de CRS, effets neurologiques ou autres toxicités. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion. Les patients doivent être informés de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.

YESCARTA® ne doit pas être administré aux patients souffrant d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire jusqu'à leur résolution. Le diagnostic de CRS requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection. En cas de neutropénie fébrile, rechercher une infection, traiter le patient avec des antibiotiques à large spectre en concertation avec le référent en infectiologie, des solutés de remplissage et d'autres soins de support appropriés.

Le CRS peut entraîner une défaillance d'organe (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire).

De plus, l'aggravation d'une pathologie organique sous-jacente est possible dans le cadre d'un CRS. Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif doivent être pris en charge conformément aux procédures de soins d'urgence vitale et des mesures telles que l'échocardiogramme doivent être considérées. La lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) présente des symptômes similaires à ceux du CRS. Il convient de rechercher une LHH/SAM chez les patients atteints de CRS sévère ou ne répondant pas au traitement.

Les patients qui présentent un CRS de grade ≥ 2 (par exemple, une hypotension ne répondant pas à un remplissage vasculaire ou une hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène) doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Pour les patients présentant un CRS sévère, envisager de réaliser un échocardiogramme afin d'évaluer la fonction cardiaque. En cas de CRS sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, envisager la prise en charge en soins intensifs.

YESCARTA® poursuit son expansion et persiste après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge d'un CRS associé à YESCARTA®.

Des algorithmes de traitements ont été développés pour atténuer certains des symptômes de CRS présentés par les patients traités par YESCARTA® (voir **Tableau 3** pour plus de détails).

Le Tableau 2 décrit les grades de CRS selon les critères de Lee* :

Tableau 2. Grade de CRS (excluant les effets indésirables neurologiques)

| Grade de Lee | Symptômes |
|--------------|---|
| Grade 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise) |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée • Besoin en oxygène $FiO_2 < 40\%$ ou • hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose • ou toxicité d'organe de grade 2 |
| Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Symptôme nécessitant et répondant à une intervention agressive • Besoin en oxygène $FiO_2 \geq 40\%$ ou • hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou • toxicité d'organe de Grade 3 ou • élévation des transaminases de Grade 4 |
| Grade 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes mettant en jeu le pronostic vital • Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou • défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases) |

*{Lee 2014}

Tableau 3. Catégories de sévérité de CRS et recommandations de prise en charge

| Grades de CRS ^a | Soins de support | Tocilizumab ^b | Corticoïdes | Suivi |
|---|--|---|---|--|
| Grade 1 | | | | |
| Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise). | <ul style="list-style-type: none"> Soins de support conformément à la norme de soins de l'établissement. Surveillance étroite de l'état neurologique. | N/A | N/A | <p>Si aucune amélioration après 24h :</p> <ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). |
| Grade 2 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoin en oxygène $FiO_2 < 40\%$ ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2. | <ul style="list-style-type: none"> Télémetrie cardiaque continue et oxymétrie de pouls selon l'indication. Remplissage vasculaire en bolus IV pour l'hypotension avec 0,5 à 1,0 L de solutés isotoniques. Support par vasopresseur si hypotension ne répondant pas aux solutés de remplissage IV. Supplémentation en oxygène selon l'indication. | <ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'apport d'O_2. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures, maximum 4 doses au total en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS, ou en l'absence de réponse à la deuxième ou aux doses suivantes de tocilizumab, envisagez des mesures alternatives de traitement du CRS. | <ul style="list-style-type: none"> Si aucune amélioration 24 heures après avoir initié le tocilizumab, prendre en charge comme un Grade 3. | <p>Amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus. Si un traitement par corticoïdes a été instauré, continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement. <p>Pas d'amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme un grade 3 indiqué ci-contre. |

| Grades de CRS ^a | Soins de support | Tocilizumab ^b | Corticoïdes | Suivi |
|---|--|---|--|--|
| Grade 3 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène $FiO_2 \geq 40\%$ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4. | <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge en unité de soins continus ou en unité de soins intensifs. | <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge identique à celle du Grade 2. | <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone 1 mg/kg IV deux fois par jour ou une dose équivalente en dexaméthasone (par ex. 10 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 6 heures). | <p>Amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme dans le grade précédent indiqué ci-contre. Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement. <p>Pas d'amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme un grade 4 indiqué ci-dessous. |
| Grade 4 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD). Défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases). | <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge identique à celle du Grade 3. Une ventilation mécanique et/ou un traitement de substitution de la fonction rénale peut être nécessaire. | <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge identique à celle du Grade 2. | <ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes à doses élevées : méthylprednisolone 1 000 mg/jour IV pendant 3 jours. | <p>Amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme dans le grade précédent indiqué ci-dessus. Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement. <p>Pas d'amélioration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager l'ajout d'autres immunosuppresseurs. |

^a{Lee 2014} ^b Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS sont disponibles sur site.

7. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES

Tableau 4. Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques

| EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES | |
|--|--|
| Les signes et symptômes suivants sont fréquents : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Convulsions • Somnolence • Céphalées • Confusion • Agitation • Troubles de l'élocution • Tremblements • Encéphalopathie | <ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Troubles de la mémoire • Changement de l'état mental • Hallucinations • Diminution du niveau de conscience • Délire • Dismétrie |

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 66 % des patients dans ZUMA-1 et 57 % des patients dans ZUMA-5. Trente-et-un pour cent (31 %) des patients dans ZUMA-1 et 16 % des patients dans ZUMA-5 ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Des toxicités neurologiques sont survenues dans les 7 premiers jours suivant la perfusion pour 93 % des patients dans ZUMA-1 et 65 % des patients dans ZUMA-5. Le délai médian de survenue était de 5 jours (intervalle : 1 à 17 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 7 jours (intervalle : 1 à 177 jours) pour les patients dans ZUMA-5. La durée médiane était de 13 jours dans ZUMA-1 et 14 jours dans ZUMA-5, la résolution survenant dans les 3 semaines suivant la perfusion pour 61 % et 60 % des patients respectivement.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés aux effets indésirables neurologiques incluaient : tremblements (30 %), encéphalopathie (28 %), état confusionnel (25 %) aphasie (15 %) et somnolence (12 %). Des effets indésirables neurologiques graves rapportés chez les patients traités par YESCARTA® incluaient encéphalopathies (12 %), état confusionnel (5 %), aphasie (3 %), agitation (2 %), somnolence (2 %), et syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* [ICANS]) (1 %). Des cas graves, voire fatals, d'œdème cérébral ont été rapportés chez des patients traités par YESCARTA®.

D'autres effets indésirables neurologiques ont été rapportés moins fréquemment dans les essais cliniques et incluaient : dysphagie (5 %), myélie (0,2 %) et quadriplégie (0,2 %).

Un œdème de la moelle épinière et des ICANS ont été rapportés, dans le contexte d'une toxicité neurologique après la commercialisation de YESCARTA®.

Il n'existe qu'une expérience limitée avec YESCARTA® chez les patients atteints de lymphomes impliquant le système nerveux central (SNC). Chez les patients ayant des antécédents de troubles du SNC, tels que des convulsions ou une ischémie vasculaire cérébrale, le risque pourrait être accru. Une hospitalisation est requise lors de l'administration de YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de YESCARTA® pour surveiller les signes et symptômes de toxicité neurologique/ICANS. Après les 10 premiers jours, ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion.

Les patients qui présentent des toxicités neurologiques/ICANS de Grade ≥ 2 doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Administrer un traitement symptomatique en soins intensifs en cas de toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les effets indésirables neurologiques présentés par les patients traités par YESCARTA® (voir **Tableau 5** pour plus de détails). Ceux-ci incluent l'utilisation de tocilizumab (en cas de présence associée d'un CRS) et/ou de corticoïdes, pour des effets indésirables neurologiques modérés, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau 5. Conseillez à votre patient de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion pour surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables neurologiques. Conseillez à votre patient de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de toxicités neurologiques/ICANS apparaissent à tout moment.

Tableau 5. Détermination du grade et recommandations de prise en charge des effets indésirables neurologiques/ICANS

| Effets indésirables neurologiques (Evaluation du Grade selon CTCAE 4.03) | Soins de support | CRS associé | Pas de CRS associé ^c | Suivi |
|--|---|---|---|--|
| Grade 1 | | | | |
| Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence – légère somnolence ou envie de dormir. • Confusion – légère désorientation. • Encéphalopathie - activités de la vie quotidienne modérément limitées. • Dysphasie - n'altérant pas la capacité à communiquer. | <ul style="list-style-type: none"> • Soins de support conformément à la norme de soins de l'établissement. • Surveillance étroite de l'état neurologique. • Envisager l'administration d'anticonvulsivants non-sédatifs en prévention des convulsions, par ex. le lévétiracétam. | N/A | N/A | <u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre les soins de support |
| Grade 2 | | | | |
| Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> • Somnolence - modérée, limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne. • Confusion - désorientation modérée. • Encéphalopathie - limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne. • Dysphasie - altérant modérément la capacité à communiquer spontanément. • Convulsions. | <ul style="list-style-type: none"> • Télémétrie cardiaque continue et oxymétrie de pouls si nécessaire. • Surveiller étroitement l'état neurologique avec une série d'exams neurologiques, notamment un examen du fond d'œil et une mesure de la cognition et du niveau de conscience. Envisager une consultation neurologique. • Procéder à une imagerie cérébrale (par ex. IRM), un EEG et une ponction lombaire (avec mesure de la pression d'ouverture) en l'absence de contre-indications. • Envisager l'administration d'anticonvulsivants non-sédatifs en prévention des convulsions (par ex. le lévétiracétam). | <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). • Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en l'absence de réponse aux solutés IV ou à l'apport d'O₂ ; maximum de 3 doses par 24 heures. Maximum total de 4 doses en l'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS. • Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures après le tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone^a par voie intraveineuse toutes les 6 heures si un autre corticoïde n'a pas déjà été pris. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. | <ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 10 mg IV toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. | <u>Amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus. • Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. <u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un grade 3 indiqué ci-après. |

Effets indésirables neurologiques (Evaluation du Grade selon CTCAE 4.03)

| Soins de support | CRS associé | Pas de CRS associé ^c | Suivi |
|---|---|---|---|
| Grade 3 | | | |
| <p>Par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> Somnolence - obnubilation ou stupeur. Confusion - désorientation grave. Encéphalopathie - autonomie limitée dans les activités de la vie quotidienne. Dysphasie - caractéristiques réceptives ou expressives sévères, altérant la capacité à lire, écrire ou communiquer de façon intelligible. | <ul style="list-style-type: none"> Comme un Grade 2. Prise en charge en unité de soins continus ou en unité de soins intensifs. | <ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab comme un Grade 2. De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone^a IV avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. | <ul style="list-style-type: none"> Dexaméthasone 10mg IV toutes les 6 heures^a. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. <p><u>Amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement. <p><u>Pas d'amélioration</u> :</p> <p>Prendre en charge comme un grade 4 indiqué ci-dessous.</p> |
| Grade 4 | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Conséquences mettant en jeu le pronostic vital. Intervention d'urgence indiquée. Ventilation mécanique nécessaire. Envisager la possibilité d'un œdème cérébral. | <ul style="list-style-type: none"> Comme un Grade 3. Ventilation mécanique peut être nécessaire. | <ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab comme un Grade 2. De plus, administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie IV avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie IV pendant 2 jours de plus ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. | <ul style="list-style-type: none"> Dose élevée de corticoïdes : administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone^b IV pendant 3 jours : en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. <p><u>Amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. <p><u>Pas d'amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager d'administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par voie intraveineuse 3 fois par jour ou un traitement alternatif^d. |

8. SUIVI APRÈS LA PERFUSION DE YESCARTA®

- Une hospitalisation lors de l'administration de YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de YESCARTA®, et un suivi quotidien les 21 premiers jours après la perfusion sont requis pour détecter des signes et symptômes de potentiels CRS, effets indésirables neurologiques et autres toxicités.
 - A l'issue du suivi quotidien, le patient doit faire l'objet d'un suivi hebdomadaire, possiblement par entretien téléphonique, pour évaluer de potentiels signes et symptômes évoquant un CRS et/ou effets indésirables neurologiques, et pendant une durée laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.
 - Les patients doivent être informés de rester à proximité (à moins de 2 heures) d'un établissement de santé qualifié, pendant 4 semaines, afin de surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables associés à un CRS ou à des effets indésirables neurologiques.
 - Si les patients développent des signes ou symptômes de CRS ou d'effets indésirables neurologiques, ils doivent être informés qu'ils doivent se rendre immédiatement au centre qualifié (ou l'hôpital le plus proche si le trajet est considéré risqué) pour évaluer la nécessité d'hospitalisation et la prise en charge incluant soins de supports et l'utilisation de tocilizumab et/ou corticoïdes.
- Vous trouverez ci-dessous une liste de certains des signes et des symptômes qui doivent être évalués par le professionnel de santé au cours des entretiens téléphoniques hebdomadaires avec le patient. Cette liste n'est pas exhaustive. En fonction des réponses ci-dessous, la décision d'hospitaliser le patient pour évaluation appartiendra au médecin.

| GÉNÉRAL | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| Avez-vous de la fièvre ? | | |
| Avez-vous des frissons ? | | |
| Avez-vous des nausées ou des vomissements ? | | |
| Avez-vous des difficultés à dormir ? | | |
| Avez-vous des problèmes à rester éveillé(e) ? | | |
| Avez-vous des étourdissements ou des sensations vertigineuses ? | | |
| Avez-vous des maux de tête ? | | |
| Avez-vous des pertes d'équilibre ou de coordination ? | | |
| Avez-vous des difficultés à parler ou des troubles de l'élocution ? | | |
| Êtes-vous confus(e) ou désorienté(e) ? | | |
| Avez-vous des mouvements corporels inhabituels ? | | |
| Avez-vous des vertiges lorsque vous vous levez ? | | |
| Avez-vous des difficultés à comprendre les nombres ou à faire des calculs mathématiques ? | | |
| Avez-vous des difficultés à écrire ? | | |
| Avez-vous des essoufflements ou une respiration rapide ? | | |
| Avez-vous des difficultés à respirer ? | | |
| Avez-vous des palpitations ? | | |
| Êtes-vous plus fatigué(e) que vous ne l'étiez avant la perfusion de YESCARTA® ? | | |

^a Ou équivalent en dose de méthylprednisolone (1 mg/kg). ^b Dose équivalente de dexaméthasone de 188 mg/jour. ^c Pas de CRS associé : Tocilizumab n'est pas indiqué. ^d Le traitement alternatif comprend (mais sans s'y limiter) : anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, IgIV et ATG. ^e Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS sont disponibles sur site.

9. CONSEILS AU PATIENT

Avant d'initier le traitement, parlez à votre patient du risque de CRS et d'effets indésirables neurologiques. Un diagnostic précoce et la prise en charge adéquate sont essentiels pour réduire les risques de complications mettant en jeu le pronostic vital.

Rappelez au patient de ne pas traiter lui-même ses symptômes.

Informez votre patient qu'il doit impérativement vous contacter et consulter immédiatement un médecin s'il présente des signes ou des symptômes associés au CRS et/ou aux effets indésirables neurologiques, notamment :

- Fièvre (par ex. température supérieure à 38 °C) ; les patients doivent être informés qu'il faut prendre la température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après l'administration de YESCARTA® et si elle est élevée, ils doivent consulter leur médecin immédiatement ;
- Difficultés à respirer ;
- Frissons ou tremblements ;
- Confusion ;
- Diminution du niveau de conscience ;
- Convulsions ;
- Tremblements ;
- Sensation vertigineuse ou étourdissements ;
- Nausées, vomissements ou diarrhées sévères ;
- Battements de cœur rapides ou irréguliers ;
- Fatigue sévère ou sensation de faiblesse.

Veillez remettre à vos patients ou à leurs aidants une CAP. Dites à votre patient de toujours avoir sur lui sa CAP et de partager la CAP avec les professionnels de santé impliqués dans son traitement.

La CAP indique également au patient sa possibilité de déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour obtenir des exemplaires de la CAP, contactez la cellule Accès Précoce à l'adresse suivante : ap-yescarta@gilead.com ou le département d'information médicale de Gilead au 0800 45 04 60 ou 01 46 09 41 00 ou par email : FRMed.Info@gilead.com.



Après la perfusion de YESCARTA®, conseillez à votre patient de rester à proximité (à moins de 2 heures) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines, afin de surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables associés à un CRS ou à des effets indésirables neurologiques.

10. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, son utilisation est autorisée dans le cadre d'un Accès Précoce et est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les 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.

La déclaration des effets indésirables est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD). Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté associé à YESCARTA® en complément de l'enregistrement de ces données dans le registre DESCAR-T.

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 événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

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

11. RÉFÉRENCES

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124 (2):188-95.

Gilead Sciences vous informe de la collecte de données personnelles pour son fichier CRM. Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement réalisé par Gilead Sciences, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt dont le Délégué à la Protection des Données (DPD) est joignable à l'adresse DPO@gilead.com. Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des attachés régionaux et des chefs de projets.

Conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, et de portabilité des informations qui vous concernent ainsi qu'un droit de limitation du traitement.

Vous pouvez, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement le cas échéant. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à l'adresse : privacy@gilead.com.

Vous trouverez la totalité des informations et engagements de Gilead Sciences concernant le traitement et la protection de vos données personnelles sur la page web dédiée de Gilead Sciences : <https://www.gilead.fr/declaration-de-confidentialite>.

PLAN DE GESTION DES RISQUES

PROGRAMME D'ÉDUCATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer YESCARTA® doivent recevoir les mesures additionnelles de réduction du risque validées afin de :

- Faciliter l'identification d'un CRS et des effets indésirables neurologiques et garantir une prise en charge adéquate ;
- Faciliter la mise à disposition de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- Déclarer les effets indésirables de manière adéquate ;
- Disposer d'instructions détaillées concernant la procédure de décongélation ;
- S'assurer qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient est disponible au sein de l'établissement de santé qualifié avant l'administration de Yescarta. L'établissement doit avoir accès à 1 dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS sont disponibles sur site.

PROGRAMME D'INFORMATION DES PATIENTS

Tous les professionnels susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer YESCARTA® doivent remettre à leurs patients la Carte d'Alerte Patient pour informer et expliquer :

- Les risques de CRS et d'effets indésirables neurologiques graves associés à YESCARTA® ;
- La nécessité de signaler immédiatement tout symptôme à leur médecin traitant ;
- La nécessité de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion de YESCARTA® ;
- La nécessité de porter sur soi en permanence la Carte d'Alerte Patient.

Information médicale et pharmaceutique

Pour toute demande d'information médicale et pharmaceutique, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00
FRMed.Info@gilead.com

Événements indésirables et situations particulières

Pour signaler une suspicion d'évènement indésirable ou une situation particulière, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00
FRSafety@gilead.com

Réclamations pharmaceutiques

Pour toute réclamation pharmaceutique, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00

Gilead Sciences
65 quai Georges Gorse - 92100 Boulogne Billancourt
Tel +33 (0) 1 46 09 41 00 - Fax +33 (0) 1 46 09 41 06
SAS au capital de 76224,50 euros
SIREN 391 360 971 RCS Nanterre
APE 4646Z - TVA Intracomm. FR 663 913 609 71
www.gilead.fr

