

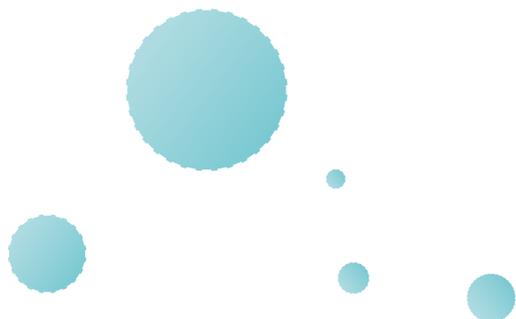
Matériel de formation sur KYMRIA[®] destiné aux professionnels de santé



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
Septembre 2022
Version 4-AMM



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

- ▼ 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

Le médicament KYMRIA[®] et ses indications thérapeutiques	4
Documents mis à disposition des professionnels de santé et des patients	5
Plan de Gestion du Risque (PGR) de KYMRIA[®] : messages clés des mesures additionnelles de réduction du risque	6
Retarder la perfusion de KYMRIA[®] si le patient présente	8
Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) associé à KYMRIA[®]	9
Effets indésirables neurologiques associés à KYMRIA[®]	17
Information des patients/tuteurs	20
Suivi du patient au cours d'un traitement par KYMRIA[®]	22
Registre et signalement des effets indésirables	24
Cas particulier d'un médicament non conforme aux spécifications (OOS – Out of Specifications)	25

Le médicament KYMRIA[®] et ses indications thérapeutiques

- KYMRIA[®] est une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue ciblant le CD19. KYMRIA[®] 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 chaîne 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.
- **KYMRIA[®] 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.
 - Des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) 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 KYMRIA[®]) pour les centres hospitaliers effectuant les perfusions, la pharmacie et le laboratoire de thérapie cellulaire ;
- Le document de formation sur KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] : 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 KYMRIA[®] en s'assurant que les hôpitaux et les centres associés qui dispensent la perfusion de KYMRIA[®] soient spécifiquement qualifiés par Novartis.
- de fournir KYMRIA[®] 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 ; 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, le centre de traitement doit s'assurer que des alternatives appropriées sont disponibles sur site pour traiter un SRC.

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 KYMRIA[®] afin de limiter une diminution de la viabilité cellulaire de KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] :

- 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 (EI) ;
- 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 KYMRIA[®] ;
 - les cas où KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] et d'être suivi quotidiennement au sein de l'établissement hospitalier pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIA[®]. Pour les patients atteints de LF, le médecin peut envisager de réduire le délai d'hospitalisation en fonction de l'état du patient, en maintenant un minimum de 7 jours d'hospitalisation. Quelle que soit l'indication, 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 KYMRIA[®] 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 entraîner et également du risque de progression de la maladie pendant le temps de fabrication de KYMRIA[®] ;
- 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 KYMRIA[®].

À noter que la liste exhaustive des effets indésirables observés dans les essais cliniques portant sur KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®].

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 KYMRIA[®], 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 KYMRIA[®] 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

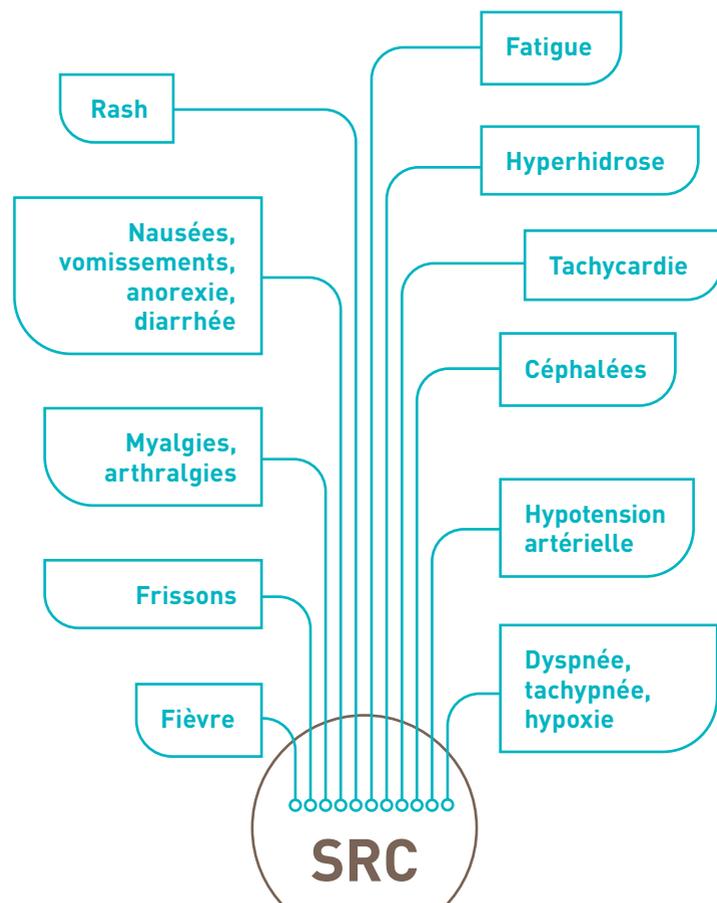
Une aggravation clinique significative de la charge leucémique ou une progression rapide du lymphome après une chimiothérapie lymphodéplétive

Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) associé à KYMRIA[®]

Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC)

- Le SRC est une réponse inflammatoire systémique associée à l'expansion cellulaire de KYMRIA[®], 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 KYMRIA[®].
- 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 (critère 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 KYMRIA[®]. 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.**
- Chez les patients adultes atteints d'un LF r/r (étude ELARA, n = 97) : **50 % des patients ont présenté un SRC de tout grade (critère de gradation de Lee) et aucun patient n'a présenté un SRC de grade ≥ 3.**
- **Dans la plupart des cas, l'apparition du SRC après la perfusion de KYMRIA[®] est survenue entre 1 et 10 jours (délai médian d'apparition : 3 jours) chez les patients atteints de LAL à cellules B, entre 1 et 9 jours (délai médian d'apparition : 3 jours) chez les patients atteints de LDGCB, et entre 1 et 14 jours (délai médian d'apparition : 4 jours) chez les patients atteints de LF.**
- **Le délai médian de résolution du SRC était de 8 jours chez les patients LAL à cellules B, 7 jours chez les patients atteints de LDGCB, et 4 jours chez les patients atteints de LF.**
- 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



DIAGNOSTIC BASÉ SUR LES SIGNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES

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

HÉPATIQUE

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

RÉNALE

- Insuffisance rénale incluant insuffisance rénale aiguë, 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 KYMRIA®

- 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 KYMRIA® ou jusqu'à la résolution du SRC (ils peuvent aggraver les symptômes du SRC)

COAGULOPATHIE AVEC HYPOFIBRINOGENÉMIE

- 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 KYMRIA®, traiter conformément à l'algorithme de prise en charge du SRC. Pour les SAM et LHH d'apparition tardive réfractaires au tocilizumab, envisager d'autres thérapies anti-cytokines et anti-cellules T conformément aux pratiques institutionnelles et aux recommandations publiées.

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

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 peut être associée à un SRC sévère
- Avant l'administration de KYMRIA®, des efforts doivent être faits pour réduire et contrôler la masse tumorale

INFECTION

- Une infection active peut augmenter le risque de SRC sévère
- Des infections peuvent également survenir pendant un SRC et augmenter le risque d'événements fatals
- Avant l'administration de KYMRIA®, 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 LA PERFUSION

- Une masse tumorale élevée peut être associée à un SRC sévère

Patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) r/r après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique

- Aucun facteur de risque de SRC sévère n'a été établi chez les patients adultes atteints de LF r/r car aucun patient n'a développé de SRC sévère dans l'étude clinique ELARA.

Surveillance du SRC

- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration de KYMRIA[®] et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIA[®]. Pour les patients atteints de LF, le médecin peut envisager de réduire le délai d'hospitalisation en fonction de l'état du patient, en maintenant un minimum de 7 jours d'hospitalisation. Quelle que soit l'indication, 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 événements 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 KYMRIA[®], 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 événement 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 KYMRIA[®].
 - **Avant la perfusion de KYMRIA[®], 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.**
 - 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, le centre de traitement doit s'assurer que des alternatives appropriées sont disponibles sur site pour traiter un 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.

*KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®]

SÉVÉRITÉ DU SRC	TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	TOCILIZUMAB	CORTICOÏDES
<p><i>Symptômes légers nécessitant uniquement un traitement symptomatique, par exemple :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - fièvre peu élevée - fatigue - anorexie 	Exclure les autres causes (par exemple infection) et traiter les symptômes spécifiques avec, par exemple, des antipyrétiques, des antiémétiques, des antalgiques, etc. En cas de neutropénie, administrer des antibiotiques selon les recommandations locales	Sans objet	Sans objet
<p><i>Symptômes nécessitant une intervention modérée :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - fièvre élevée - hypoxie - légère hypotension 	Antipyrétiques, oxygène, solutés de remplissage intraveineux et/ou vasopresseurs à faible dose si nécessaire. Traiter les autres toxicités d'organes selon les directives locales	En l'absence d'amélioration après le traitement symptomatique, administrer le tocilizumab par voie intraveineuse, pendant 1 heure :	En cas d'absence d'amélioration dans les 12-18 heures de traitement par tocilizumab, administrer une dose quotidienne de 2 mg/kg de méthylprednisolone (ou équivalent) par voie intraveineuse jusqu'à ce que les vasopresseurs et l'oxygène ne soient plus nécessaires, puis diminuer*
<p><i>Symptômes nécessitant un traitement intensif :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène à haut débit ou - hypotension nécessitant des vasopresseurs à forte dose ou multiples 	Oxygène à haut débit, fluides intraveineux et vasopresseur(s) à forte dose. Traiter les autres toxicités organiques conformément au protocoles locaux	- 8 mg/kg (max 800 mg) pour un patient pesant ≥ 30 kg - 12 mg/kg pour un patient pesant < 30 kg	
<p><i>Symptômes menaçant le pronostic vital :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et les vasopresseurs - aggravation de la détresse respiratoire - détérioration clinique rapide 	Ventilation mécanique, solutés de remplissage intraveineux et vasopresseur(s) à forte dose. Traiter les autres toxicités d'organes selon les directives locales	En l'absence d'amélioration, répéter toutes les 8 heures (total max. de 4 doses)*	

* En cas d'absence d'amélioration après le traitement par tocilizumab et corticoïdes, envisager d'autres traitements anti-cytokines et anti-lymphocytes T selon les pratiques institutionnelles de l'établissement et les recommandations publiées.
D'autres stratégies de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines peuvent être mises en œuvre en fonction des recommandations institutionnelles ou académiques.

Effets indésirables neurologiques associés à KYMRIA[®]

Effets indésirables neurologiques

- Des événements 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 KYMRIA[®]. 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 13 % 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** dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®].
 - Chez les patients adultes atteints de LF r/r (étude ELARA, n = 97) : des manifestations d'encéphalopathie et/ou de délire de tous grades ont été **observées chez 9 % des patients, de grade ≥ 3 chez 1 % des patients** dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®].
 - L'encéphalopathie est une caractéristique dominante du syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS), un nouveau terme utilisé au cours de cette étude qui a été signalé chez 4 % des patients de tous grades et chez 1 % des patients de grade ≥ 3, tous dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®].
- La majorité des événements neurologiques sont survenus dans les 8 semaines suivant l'administration de KYMRIA[®] :
 - Délai médian d'apparition* : **8 jours pour la LAL à cellules B, 6 jours pour le LDGCB, et 9 jours pour le LF.**
 - Délai médian de résolution : **7 jours pour la LAL à cellules B, 13 jours pour le LDGCB, et 2 jours pour le LF.**
 - La majorité des événements 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.
- * Délai médian d'apparition des premiers événements neurologiques survenant à tout moment après la perfusion de KYMRIA[®].

Surveillance des effets indésirables neurologiques

- 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 KYMRIA[®] et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIA[®] pendant lesquels une surveillance quotidienne est recommandée. Pour les patients atteints de LF, le médecin peut envisager de réduire le délai d'hospitalisation en fonction de l'état du patient, en maintenant un minimum de 7 jours d'hospitalisation. Quelle que soit l'indication, 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 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.

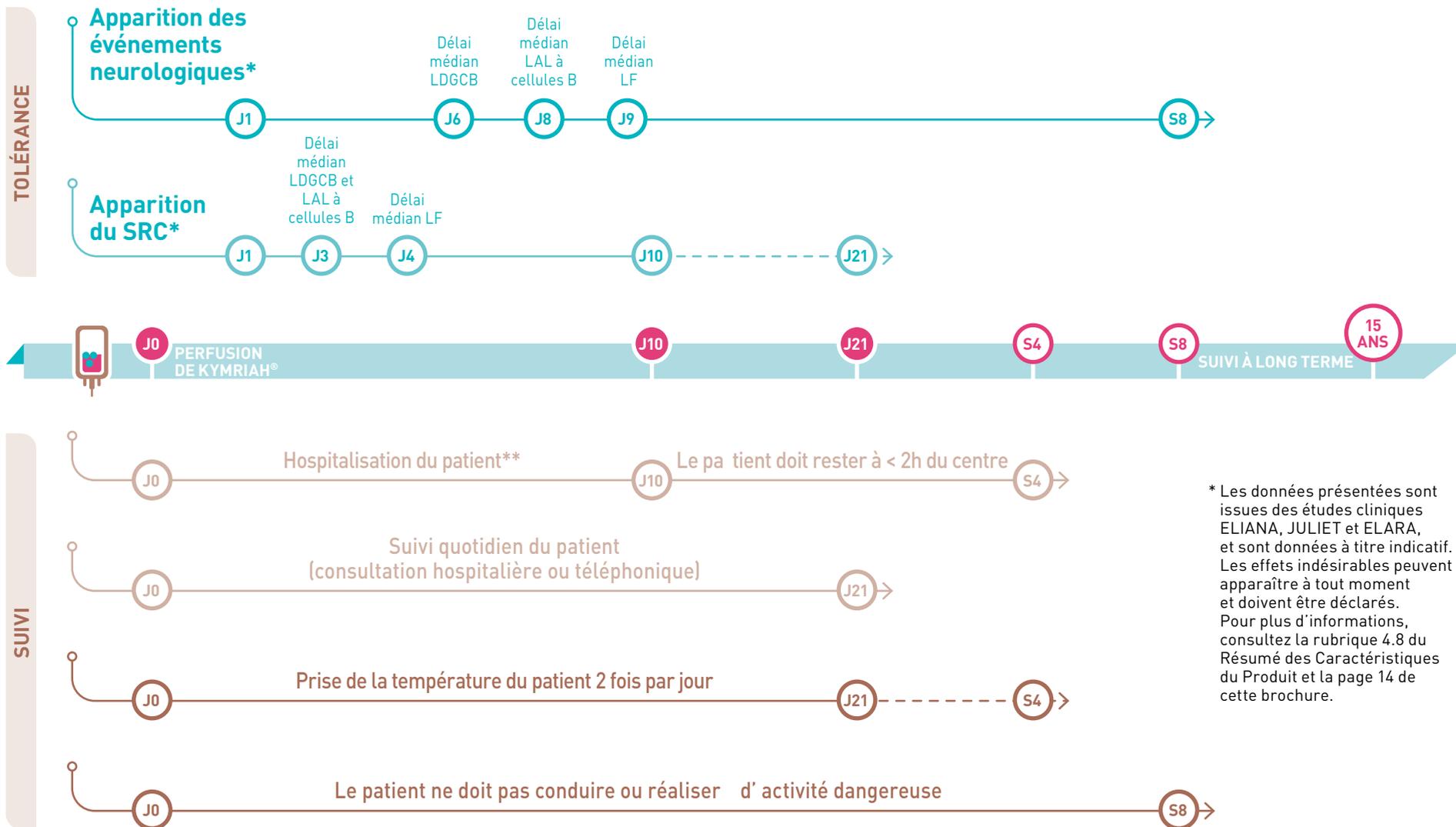
Évaluation et prise en charge des effets indésirables neurologiques

- 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.
- Le patient doit être surveillé pour les infections, d'apparition tardive dans certains cas. Les patients présentant des effets indésirables neurologiques doivent faire l'objet d'un diagnostic d'infections opportunistes du système nerveux central (SNC) et doivent être pris en charge en fonction de la physiopathologie sous-jacente et conformément aux normes de soins locales.
- 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 KYMRIA[®], le livret patient (« Votre Guide d'Accompagnement »), et la Carte d'Alerte de traitement par KYMRIA[®]. 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 événements 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 KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] 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 / OOS). Dans certains cas d'OOS, 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 (OOS - Out of Specifications)]. Un nouveau prélèvement peut également être envisagé et une seconde fabrication de KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®].
- Les patients doivent être informés qu'ils peuvent recevoir une courte cure de chimiothérapie lymphodéplétive avant de recevoir KYMRIA[®].
- Les patients doivent être informés du risque de SRC et d'événements 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 événements 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 KYMRIA[®] et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de KYMRIA[®], afin de permettre la surveillance des SRC, événements neurologiques et autres toxicités. Pour les patients atteints de LF, le médecin peut envisager de réduire le délai d'hospitalisation en fonction de l'état du patient, en maintenant un minimum de 7 jours d'hospitalisation. Quelle que soit l'indication, 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 KYMRIA[®]. Si la température est élevée, ils doivent consulter immédiatement leur médecin.
- En raison des troubles causés par KYMRIA[®] 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®



* Les données présentées sont issues des études cliniques ELIANA, JULIET et ELARA, et sont données à titre indicatif. Les effets indésirables peuvent apparaître à tout moment et doivent être déclarés. Pour plus d'informations, consultez la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit et la page 14 de cette brochure.

**Pour les patients atteints de LF, le médecin peut envisager de réduire le délai d'hospitalisation en fonction de l'état du patient, en maintenant un minimum de 7 jours d'hospitalisation.

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 KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] pendant une durée pouvant atteindre 15 ans après la perfusion.
- Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable. Important, lorsque vous déclarez un effet indésirable, vous devez toujours inclure le numéro d'identification du lot de KYMRIA[®]. 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'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

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

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

- Dans certains cas, il arrive que la fabrication de KYMRIA[®] 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 (BPF) 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 KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®] 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 KYMRIA[®], il doit être proposé aux patients traités avec un médicament OOS 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 OOS.

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.

