

Ce document est diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Réduction du risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC) sous Kimmtrak

Guide thérapeutique à destination des professionnels de santé

**Veillez lire attentivement ce document avant de prescrire,
délivrer ou administrer KIMMTRAK.
Remettez aux patients les documents qui leur sont destinés**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra
l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un
médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur
<https://signalement.social-sante.gouv.fr>



Ce guide a pour objectif de réduire le risque de SRC sous KIMMTRAK en décrivant :

Les symptômes Syndrome de Relargage De Cytokines (SRC) : sévérité, fréquence et délai d'apparition	4
La surveillance des patients lors des trois premières perfusions et lors des perfusions suivantes	5
Les mesures de prise en charge du SRC en fonction du grade de gravité des grades de gravité incluant la recommandation d'une prémédication à base de corticoïdes en cas de SRC de grade 2 persistant ou recidivant ou pour tout SRC de grade 3	6
La conduite à tenir pour limiter le risque d'hypotension associé au SRC	7
Le Calendrier des ECG et les modalités de prise en charge en fonction des résultats des ECG	7
Les populations à risque nécessitant une surveillance renforcée : Patients atteints de cardiopathie, d'allongement de l'intervalle QT et avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque	7
L'importance d'informer les patients sur le risque de SRC en leur apprenant les symptômes et la nécessité de contacter immédiatement leur médecin ou infirmier(ère) s'ils présentent ces symptômes	8
Les modalités de déclaration des effets indésirables	9

Ce document est une mesure additionnelle de réduction du risque de SRC.

Il est fourni par Immunocore (Ireland) Limited, diffusé sous l'autorité de l'ANSM et conditionne l'autorisation de mise sur le marché de KIMMTRAK.

Ces informations sur le SRC et la surveillance associée visent à réduire les risques de SRC sous Kimmtrak en sensibilisant les professionnels de santé et en les aidant à sensibiliser leurs patients à ce risque pour que les patients sachent reconnaître les symptômes et connaissent la conduite à tenir en cas de survenue

Ce guide sur le risque de SRC ne contient pas toutes les informations sur ce produit. Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>

Les symptômes Syndrome de Relargage De Cytokines (SRC) : sévérité, fréquence et délai d'apparition

Dans les essais cliniques, des cas de SRC, pouvant être sévères ou menacer le pronostic vital, sont survenus après la perfusion de KIMMTRAK, avec une incidence globale de :

- 12 % pour les SRC de grade 1,
- 76 % pour les SRC de grade 2
- et 0,8 % pour les SRC de grade 3.

La plupart des patients ont généralement présenté un SRC après chacune des 3 premières perfusions de KIMMTRAK avec une sévérité et une fréquence décroissantes après chaque perfusion ultérieure de KIMMTRAK. C'est pourquoi les trois 1ères perfusions doivent être particulièrement surveillées.

Caractéristiques des SRC :

- **La majorité des épisodes de SRC ont commencé le jour de la perfusion**
- **Le délai probable pour la survenue des symptômes du SRC est de 16H.**
- **De la fièvre a été observée dans presque tous les cas de SRC**, une augmentation de la température corporelle s'est généralement produite dans les 8 premières heures suivant la perfusion de KIMMTRAK.
- **Le délai médian de résolution du SRC a été de 2 jours**
- Tous les symptômes du SRC étaient réversibles et étaient principalement pris en charge avec des liquides intraveineux, des antipyrétiques ou une dose unique de corticoïdes systémiques.
- Le SRC a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,2 % des patients

Surveiller pendant l'administration et pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions, puis selon les recommandations décrites ci-après :

Symptômes du SRC :

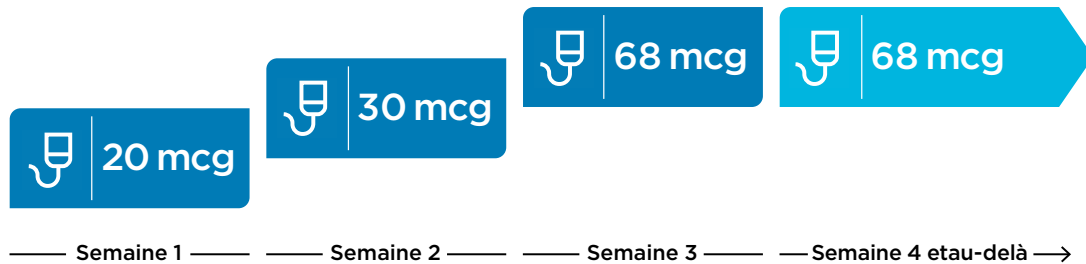
- | | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| • Fièvre | • Nausées |
| • Hypotension | • Vomissements |
| • Hypoxie | • Fatigue |
| • Frissons | • Maux de tête |
| • Difficultés à respirer | • Douleurs musculaires/ articulaires |
| • Gonflements | • Battements de cœur rapides |

Si un SRC est observé, un traitement doit être rapidement instauré, avec des soins de support incluant des antipyrétiques, des solutés de remplissage intraveineux, du tocilizumab ou des corticoïdes, afin d'éviter une progression vers des événements sévères ou engageant le pronostic vital, et la surveillance doit se poursuivre jusqu'à la résolution

Dans un environnement hospitalier incluant une surveillance de nuit, et avec accès immédiat aux médicaments d'urgence et à l'équipement de réanimation pour gérer le SRC :

La surveillance des patients lors des trois premières perfusions et lors des perfusions suivantes

AU MINIMUM POUR LES 3 PREMIÈRES PERFUSIONS, les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et au moins pendant 16 heures après la fin de celle-ci :



Si bien toléré : absence d'hypotension de grade ≥ 2 ayant nécessité une intervention médicale

Chaque dose de KIMMTRAK est administrée par une perfusion de 15 à 20 minutes **AVANT administration et PENDANT toute la durée de la perfusion**

60 minutes minimum après administration en ambulatoire

Surveillance du patient :

Au moins toutes les 4 heures
Puis pendant au moins 16h après la perfusion
Deux fois après la perfusion

Surveiller les signes vitaux suivants :

- température,
- fréquence cardiaque (pouls),
- fréquence respiratoire,
- tension artérielle,
- niveau d'oxygénation.

Si cela est cliniquement indiqué, une surveillance plus fréquente ou une prolongation de l'hospitalisation peuvent être envisagées

- Ne pas augmenter la dose en cas de survenue d'un SRC de grade 3 ou d'une réaction cutanée de grade 3
- Reprendre la titration une fois que la dose est bien tolérée.
- **Si un patient présente une hypotension de grade 3 ou 4 au cours de l'une des trois premières perfusions de KIMMTRAK, il devra être surveillé au moins toutes les heures pendant au moins 4 heures en ambulatoire lors des trois perfusions suivantes. Si la troisième perfusion n'a pas été bien tolérée (hypotension de grade ≥ 2 nécessitant une intervention médicale), suivre le même protocole que pour les trois premières perfusions.**
- À partir de la 4ème perfusion: une fois que la dose de 68 mcg est tolérée sans hypotension de grade ≥ 2 nécessitant une intervention médicale (par exemple, l'administration de solutés de remplissage intraveineux), les doses suivantes peuvent être administrées dans un cadre de soins ambulatoires approprié pendant 3 mois. et une surveillance minimale de 60 minutes après chaque perfusion devra être mise en place.
- Pour les patients ayant reçu le traitement KIMMTRAK en ambulatoire pendant au moins 3 mois et n'ayant pas subi d'interruption de plus de 2 semaines, la surveillance ambulatoire après la perfusion peut être réduite à un minimum de 30 minutes pour les doses suivantes.

EN CAS DE SURVENUE D'UN SRC DE GRADE 4 OU D'UNE RÉACTION CUTANÉE DE GRADE 4 : ARRÊT DÉFINITIF DE KIMMTRAK.

Les mesures de prise en charge du SRC en fonction du grade de gravité des grades de gravité incluant la recommandation d'une prémédication à base de corticoïdes en cas de SRC de grade 2 persistant ou récidivant ou pour tout SRC de grade 3

NB Aucune réduction de la posologie de KIMMTRAK n'est recommandée.

Si un SRC est suspecté, les symptômes doivent être identifiés et rapidement pris en charge en suivant les recommandations fournies

Grade du SRC*	Prise en charge recommandée
<p>Grade 1 Température ≥ 38 °C Pas d'hypotension ni d'hypoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement et assurer une prise en charge symptomatique. Surveiller l'augmentation de sévérité du SRC.
<p>Grade 2 Température ≥ 38 °C Hypotension répondant à l'administration de solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs. Oxygénothérapie nécessaire, par canule nasale à bas débit (débit d'oxygène ≤ 6 L/min) ou par la technique du « blow-by ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement et administrer des solutés de remplissage en bolus intraveineux et de l'oxygène via une canule nasale à bas débit ou la technique du « blow-by » selon les besoins. Si l'hypotension et l'hypoxie ne s'améliorent pas dans les 3 heures ou si le SRC s'aggrave, administrer un corticoïde à dose élevée par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple). En cas de SRC de grade 2 persistant (d'une durée de 2-3 heures) ou récidivant (SRC de grade ≥ 2 survenant lors de plus d'une administration), administrer une prémédication à base de corticoïde (4 mg de dexaméthasone ou équivalent, par exemple) au moins 30 minutes avant la dose suivante.
<p>Grade 3 Température ≥ 38 °C Utilisation d'un vasopresseur nécessaire, avec ou sans vasopressine. Nécessité d'une canule nasale à haut débit (débit d'oxygène > 6 L/min), d'un masque à oxygène, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la résolution du SRC et de ses séquelles. Administrer un corticoïde à dose élevée par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple). Administrer du tocilizumab au besoin. <ul style="list-style-type: none"> Poids du patient ≤ 30 kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure Poids du patient ≥ 30 kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (dose maximale de 800 mg) Reprendre le traitement par KIMMTRAK à la même dose (ne pas augmenter la dose si un SRC de grade 3 s'est produit lors de l'augmentation de dose initiale ; reprendre l'augmentation une fois que la dose est bien tolérée). En cas de SRC de grade 3, administrer une prémédication à base de corticoïde (4 mg de dexaméthasone ou équivalent, par exemple) au moins 30 minutes avant la dose suivante.
<p>Grade 4 Température ≥ 38 °C Utilisation de plusieurs vasopresseurs nécessaire (à l'exclusion de la vasopressine) Nécessité d'une ventilation en pression positive (PPC, pression positive bilatérale à deux niveaux [BiPAP], intubation et ventilation mécanique, par exemple).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement par KIMMTRAK. Administrer un corticoïde par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).

* Basé sur le consensus de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) concernant les critères de définition des grades du SRC (Lee et al., 2019).

La conduite à tenir pour limiter le risque d'hypotension associé au SRC

- Administrer des solutés de remplissage avant de commencer la perfusion de KIMMTRAK en fonction de l'évaluation clinique et du statut volémique du patient.

Pour les patients présentant une insuffisance surrénalienne préexistante et recevant un traitement de fond par des corticoïdes systémiques : Ajuster la dose de corticoïdes pour gérer le risque d'hypotension, si nécessaire.

Le Calendrier des ECG et les modalités de prise en charge en fonction des résultats des ECG

- ECG avant et après l'administration de KIMMTRAK durant les 3 premières semaines de traitement puis en fonction de l'évaluation clinique par la suite.
- Arrêt de la perfusion de KIMMTRAK si l'intervalle QTcF dépasse 500 ms ou augmente de ≥ 60 ms par rapport à la valeur initiale et traiter tous les facteurs précipitants sous-jacents, y compris les anomalies électrolytiques.
- Recommencer le traitement une fois que l'intervalle QTcF est revenu à un niveau à < 500 ms ou < 60 ms par rapport à la valeur initiale.
- Suspendre ou arrêter définitivement l'administration de KIMMTRAK en fonction de la persistance et de la sévérité de l'événement cardiaque et de tout SRC associé.

Les populations à risque nécessitant une surveillance renforcée : Patients atteints de cardiopathie, d'allongement de l'intervalle QT et avec des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque

KIMMTRAK n'a pas été étudié chez les patients présentant des cardiopathies cliniquement significatives ou une altération de la fonction cardiaque. Des événements cardiaques (tels que tachycardie sinusale et arythmie)

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été observés chez des patients sous traitement par KIMMTRAK.

Les patients atteints de troubles cardiovasculaires préexistants peuvent présenter un risque accru de séquelles associées au SRC.

Comme le SRC survient fréquemment sous traitement par KIMMTRAK avec une hypotension associée, l'hypotension peut ne pas être tolérée chez certains patients atteints de maladie cardiovasculaire.

- Surveiller attentivement les patients présentant une cardiopathie, un allongement de l'intervalle QT et des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque.
- Administrer KIMMTRAK avec précaution chez :
 - Les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QT
 - Les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
- Tout patient présentant des signes ou des symptômes concordant avec des événements cardiaques doit être évalué et traité rapidement.

L'importance d'informer les patients sur le risque de SRC en leur apprenant les symptômes et la nécessité de contacter immédiatement leur médecin ou infirmier(ère) s'ils présentent ces symptômes

Remettez à vos patients le document élaboré à leur attention pour réduire le risque de SRC (guide patient) ; Demandez-leur de le lire une première fois en entier ainsi que la notice du médicament ;

Recommandez-leur de vous poser toutes les questions qu'ils ont au sujet du médicament ou du document.

Vos patients doivent être informés et sensibilisés au risque de SRC, vous devez les aider à apprendre à en reconnaître les signes et leur expliquer la conduite à tenir associée :

Informier : La plupart des patients traités par KIMMTRAK ont développé un SRC (88%), qui peut conduire au décès s'il n'est pas traité rapidement.

Reconnaitre le/les signe/s ou symptômes d'un SRC :

- Fièvre
- Fatigue ou faiblesse
- Vomissements
- Frissons
- Difficultés à respirer
- Gonflements
- Nausées
- Pression artérielle basse
- Vertiges et étourdissements
- Maux de tête
- Douleurs musculaires/articulaires
- Battements de cœur rapides

Réagir : En cas de survenue de l'un ou plusieurs de ces signes

CONTACTER IMMÉDIATEMENT SON MÉDECIN OU SON INFIRMIÈRE

Rappelez à vos patients qu'ils peuvent déclarer eux-mêmes les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Les modalités de déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/> ou en flashant ce QR code



Pour toute question et les demandes d'information médicale

Pour obtenir des exemplaires électroniques du Guide de traitement pour les professionnels de la santé et du Guide du patient, sur <https://www.kimmtraksupport.eu/>

Pour plus d'informations, contactez le centre d'information médicale Immunocore au +44 (0)1235 438600 ou par e-mail info@immunocore.com

Immunocore (Irlande) Limited,
Unité 1, Sky Business Centre,
Dublin 17, D17 FY82, Irlande
Téléphone : +44 (0) 2076645100
Numéro sans frais : +00 800-7445111
Courriel : medinfo.eu@immunocore.com

IMMUNOCORE

 **KIMMTRAK**
(tebentafusp)
Solution à diluer pour perfusion intraveineuse
100 mcg/0,5 ml