



BROCHURE PROFESSIONNELS DE SANTÉ

INFORMATIONS IMPORTANTES RELATIVES À LA SÉCURITÉ :

- ▶ syndrome de relargage cytokinique
- ▶ effets indésirables neurologiques
- ▶ tumeurs malignes secondaires

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

Version 4 AMM – Octobre 2024

▼ 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

| | |
|---|----|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS DES TERMES | 3 |
| 1. INDICATION | 4 |
| 2. QU'EST CE QUE TECARTUS® ? | 4 |
| 3. OBJECTIF DE CETTE BROCHURE POUR TECARTUS® | 4 |
| 4. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER TECARTUS® | 6 |
| 5. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE | 7 |
| 6. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES | 10 |
| 7. SUIVI APRÈS LA PERFUSION DE TECARTUS® | 13 |
| 8. CONSEILS AU PATIENT | 14 |
| 9. SUIVI DE RISQUES DE TUMEURS MALIGNES SECONDAIRE ISSUES DE LYMPHOCYTES T | 14 |
| 10. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| 11. RÉFÉRENCES | 15 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Signes ou symptômes associés au SRC | 7 |
| Tableau 2. Incidence, délai de survenue et durée du SRC pour TECARTUS® | 7 |
| Tableau 3. Grade de SRC (excluant les effets indésirables neurologiques) | 8 |
| Tableau 4. Catégories de sévérité de SRC et recommandations de prise en charge | 8 |
| Tableau 5. Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques | 10 |
| Tableau 6. Effets indésirables neurologiques : Incidence, délai de survenue et durée | 10 |
| Tableau 7. Détermination du grade et recommandations de prise en charge des effets indésirables neurologiques | 11 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS DES TERMES

| Abréviation/Terme | Définition/Explication |
|-------------------|---|
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| BTK | Tyrosine kinase de Bruton |
| CAP | Carte d'alerte patient |
| CRPV | Centre régional de pharmacovigilance |
| SRC | Syndrome de relargage cytokinique (communément qualifié de CRS : <i>Cytokine Release Syndrome</i>) |
| EBMT | <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (Société Européenne de Greffe de moelle) |
| ICANS | Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>) |
| LAL | Leucémie aiguë lymphoblastique |
| LCM | Lymphome à cellules du manteau |
| LHH/SAM | Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages |
| PDS | Professionnel de Santé |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| SNC | Système nerveux central |

1. INDICATION

TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) et pour le traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.

La Commission européenne a autorisé TECARTUS® 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 TECARTUS® peut entraîner des effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital voire fatals, comme le Syndrome de Relargage Cytokinique (SRC) et des effets indésirables neurologiques graves, également appelés syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS).

TECARTUS® 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 traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par TECARTUS® 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 SRC sont disponibles sur site.

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

2. QU'EST CE QUE TECARTUS® ?

TECARTUS® est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées qui se lie aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules T à récepteur antigénique chimérique anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zêta activent la cascade de signalisation, qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à 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.

3. OBJECTIF DE CETTE BROCHURE POUR TECARTUS®

Cette brochure est destinée à tous les professionnels de santé prescrivant, dispensant ou administrant TECARTUS®.

Cette brochure est destinée à fournir des informations sur les effets indésirables graves des SRC et les effets indésirables neurologiques graves/ICANS associés à l'utilisation de TECARTUS®, y compris des recommandations pour la surveillance des SRC et des effets indésirables neurologiques ainsi que sur les modalités de déclaration de tout effet indésirable.

De plus, les patients traités avec ce produit de thérapie cellulaire Kite/Gilead peuvent développer des tumeurs malignes secondaires (notamment issues de lymphocytes T) et par conséquent, doivent être surveillés tout au long de leur vie. Cette brochure fournit des informations sur les modalités de prélèvement d'échantillons qui peuvent être envoyés pour des analyses plus approfondies. Ces échantillons seront analysés pour détecter si l'apparition de tumeurs malignes secondaires est due à une mutagénèse par insertion impliquant la thérapie cellulaire Kite/Gilead.

La brochure sera axée sur la manière de gérer les symptômes associés aux SRC et aux effets indésirables neurologiques graves/ICANS. Les PDS 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 SRC et des effets indésirables neurologiques graves/ICANS et de la nécessité de signaler 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 TECARTUS® pour plus d'information concernant ces effets indésirables et tout autre risque. Vous pouvez également consulter la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les informations présentes dans cette brochure sont fournies par Gilead Sciences SAS, (ci-après dénommé Gilead), et sont à destination de tous les professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent TECARTUS®.

Veuillez lire cette brochure destinée aux professionnels de santé avant de prescrire TECARTUS®. Ceci vous aidera à :

- Identifier les patients atteints de SRC et d'effets indésirables graves neurologiques/ICANS, évaluer leur sévérité, et connaître l'importance d'effectuer un diagnostic différentiel afin d'exclure les causes alternatives.
- Évaluer la sévérité du SRC et des effets indésirables neurologiques graves/ICANS et prendre en charge de façon appropriée, en fonction du grade de sévérité, ces effets indésirables, comme indiqué dans cette brochure,
- 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,
- Vous assurer que les patients sont surveillés tout au long de leur vie pour détecter les tumeurs malignes secondaires et si une tumeur maligne secondaire survient, de la nécessité de contacter Kite/Gilead pour discuter des modalités de prélèvement d'échantillons chez le patient à envoyer à Kite/Gilead à des fins d'analyses plus approfondies.

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

La déclaration des effets indésirables après l'autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament.

Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté associé à TECARTUS® en complément de l'enregistrement de ces données dans l'un des registres : DESCAR-T et EBMT.

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 <https://signalement.social-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>.

Pour déclarer un effet indésirable associé à TECARTUS® vous pouvez également contacter le département de Pharmacovigilance de Gilead au 01.46.09.41.00 ou par email : Safety_FC@gilead.com.

4. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER TECARTUS®

- Afin de réduire les risques associés à TECARTUS®, les établissements de santé doivent être qualifiés avant de pouvoir commander TECARTUS®. 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 SRC et des toxicités neurologiques, soit mis en place avant l'administration de TECARTUS® au patient, en garantissant l'implication d'un neurologue, d'un réanimateur et d'un infectiologue.
- TECARTUS® doit être administré dans un établissement de santé qualifié. Au moins 1 dose par patient de tocilizumab, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) doit être disponible sur site avant la perfusion de TECARTUS®. L'établissement de santé qualifié doit 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, l'établissement de santé qualifié doit avoir accès à des alternatives appropriées à la place du tocilizumab pour prendre en charge un SRC.
- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 7 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Une hospitalisation des patients peut être envisagée pendant les 7 premiers jours ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'effets neurologiques. A l'issue des 7 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients doivent rester à proximité d'un centre hospitalier qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- La Société Européenne de Greffe de moelle (EBMT) et le LYSARC (the Lymphoma Academic Research Organisation) tiennent des registres pour le suivi des patients traités par TECARTUS®. Pour plus d'informations, vous pouvez contacter l'EBMT et le LYSARC (registre DESCAR-T) par email : registryhelpdesk@ebmt.org et descar-t@lysarc.org
 - L'objectif de ces registres est de collecter des données à long terme sur TECARTUS®. 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 ces produits.
 - L'inclusion de données dans le cadre d'un 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 <https://signalement.social-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>.

Pour déclarer un effet indésirable associé à TECARTUS®, vous pouvez également contacter le département de Pharmacovigilance de Gilead au 01.46.09.41.00 ou par email : Safety_FC@gilead.com.

En raison des risques associés au traitement par TECARTUS®, 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 active ;

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

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

Le tableau 1 présente les signes et symptômes associés au SRC.

Tableau 1. Signes ou symptômes associés au SRC

| SRC | |
|--|-----------------------------|
| N'importe quel organe peut être touché par le SRC. Les signes et symptômes suivants sont fréquents : | |
| Fièvre | Frissons |
| Fatigue | Insuffisance rénale |
| Insuffisance cardiaque | Céphalées |
| Tachycardie | Malaise |
| Arythmies cardiaques | Élévation des transaminases |
| Dyspnée | Nausées |
| Hypoxie | Diarrhées |
| Syndrome d'hyperperméabilité capillaire | Hypotension |
| Arrêt cardiaque | Tachypnée |

SRC = syndrome de relargage cytokinique

Les données de sécurité décrites dans cette section proviennent d'un total de 182 patients traités par TECARTUS® dans deux études cliniques pivots multicentriques (ZUMA-2 et ZUMA-3). Le tableau 2 résume l'incidence, le délai de survenue et la durée du SRC pour TECARTUS®.

Tableau 2. Incidence, délai de survenue et durée du SRC pour TECARTUS®

| INCIDENCE, DÉLAI DE SURVENUE ET DURÉE DU SRC POUR TECARTUS® | | | | |
|---|------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Étude | Incidence du SRC | Incidence du SRC de grade ≥ 3 | Délai median de survenue | Durée moyenne |
| ZUMA-2 et ZUMA-3 | 91% | 20% | 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours) | 9 jours (intervalle : 1 à 63 jours) |

TECARTUS® ne doit pas être administré aux patients souffrant d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire jusqu'à leur résolution. Le diagnostic de SRC 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 SRC 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 SRC. 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. Il convient de rechercher une LHH/SAM chez les patients atteints de SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.

Des algorithmes de traitements ont été développés pour atténuer certains des symptômes de SRC présentés par les patients traités par TECARTUS® (voir **Tableau 4** pour plus de détails).

TECARTUS® poursuit son expansion et persiste après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale ne sont pas recommandés pour la prise en charge d'un SRC associé à TECARTUS®.

Le Tableau 3 décrit les grades de SRC selon les critères de Lee * :

Tableau 3. Grade de SRC (excluant les effets indésirables neurologiques)

| Grades de Lee* | Symptômes |
|----------------|---|
| Grade 1 | Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex. fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise) |
| Grade 2 | 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 | 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 |
| Grade 4 | Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou CVVHD ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases) |

* {Lee 2014}

SRC = syndrome de relargage cytokinique ; CVVHD = hémodialyse veino-veineuse continue.

Tableau 4. Catégories de sévérité de SRC et recommandations de prise en charge

| Grade du SRC ^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 24 h :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). |

| Grade du SRC ^a | Soins de support | Tocilizumab ^b | Corticoïdes | Suivi |
|---|--|---|---|---|
| <p>Grade 2</p> <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"> • Télémétrie 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 SRC, ou en l'absence de réponse à la deuxième ou aux doses suivantes de tocilizumab, envisagez des mesures alternatives de traitement du SRC. Si amélioration, arrêter le tocilizumab. | <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 (ci-dessous). |
| <p>Grade 3</p> <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. • Envisager d'effectuer une échocardiographie pour évaluer la fonction cardiaque. | <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 IV toutes les 6 heures). | <p>Amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent 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"> • Prendre en charge comme un grade 4 (ci-dessous). |
| <p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. • Besoin d'une assistance respiratoire ou 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 indiqué dans le grade précédent 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 SRC sont disponibles sur site.

SRC = syndrome de relargage cytokinique ; CVVHD = hémodialyse veino-veineuse continue ; IV = intraveineux.

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

Le Tableau 5 présente les signes et symptômes associés aux effets indésirables neurologiques.

Tableau 5. Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques

| EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES | |
|---|------------------------------------|
| Les signes et symptômes suivants sont fréquents : | |
| Convulsions | Ataxie |
| Somnolence | Troubles de la mémoire |
| Céphalées | Changement de l'état mental |
| Confusion | Hallucinations |
| Agitation | Diminution du niveau de conscience |
| Troubles de l'élocution | Délire |
| Tremblements | Dysmétrie |
| Encéphalopathie | |

Le tableau 6 résume les effets indésirables neurologiques de TECARTUS®.

Les données de sécurité décrites dans cette section proviennent d'un total de 182 patients traités par TECARTUS® dans deux études cliniques pivots multicentriques (ZUMA-2 et ZUMA-3)

Tableau 6. Effets indésirables neurologiques :

| INCIDENCE, DÉLAI DE SURVENUE ET DURÉE | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Étude | Incidence des effets neurologiques | Incidence des effets neurologiques de grade ≥ 3 | Délai median de survenue | Durée médiane |
| ZUMA-2 et ZUMA-3 | 69% | 32% | 7 jours (intervalle : 1 à 262 jours) | 12 jours (intervalle : 1 à 708 jours) |

Il n'existe qu'une expérience limitée avec TECARTUS® 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.

Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les effets indésirables neurologiques présentés par les patients traités par TECARTUS® (voir **Tableau 7** pour plus de détails).

Tableau 7. 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 supports | SRC associé ^c | Pas de SRC associé ^d | Suivi |
|--|--|---|---|---|
| <p>Grade 1 Par exemple :</p> <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 | <p>Pas d'amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre les soins de support. |
| <p>Grade 2 Par exemple :</p> <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'examen 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 SRC. • Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures après le tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures^a. Si amélioration, arrêter le tocilizumab. | <ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 10 mg IV toutes les 6 heures. | <p>Amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent 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"> • Prendre en charge comme un grade 3 indiqué ci-après. |

| Effets indésirables neurologiques (Evaluation du grade selon CTCAE 4.03) | Soins de supports | SRC associé ^c | Pas de SRC associé ^d | Suivi |
|---|---|---|--|--|
| <p>Grade 3</p> <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 IV avec la première dose de tocilizumab et répéter la dose toutes les 6 heures^a. | <ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 10mg IV toutes les 6 heures^a. | <p>Amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-avant. • Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'évènement 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 (ci-dessous). |
| <p>Grade 4</p> <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. • Administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours de plus^b. | <ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la méthylprednisolone 1000 mg par jour par voie IV pendant 3 jours^b. | <p>Amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus. <p>Pas d'amélioration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager d'autres immunosuppresseurs. |

a. Ou équivalent en dose de méthylprednisolone (1 mg/kg) ; b. Dose équivalente de dexaméthasone de 188 mg/jour ; c. 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 SRC sont disponibles sur site ; d. Pas de SRC associé : Tocilizumab n'est pas indiqué.

SRC = syndrome de relargage cytokinique ; CTCAE : critères de terminologie communes pour les événements indésirables ; EEG : électroencéphalogramme ; ICANS : syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité ; IV = intraveineux ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

7. SUIVI APRÈS LA PERFUSION DE TECARTUS®

- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 7 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités.
- Une hospitalisation des patients peut être envisagée pendant les 7 premiers jours ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'effets neurologiques.
- À l'issue des 7 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Avant la sortie du patient, le médecin doit fournir des informations et conseils appropriés au patient et à sa famille/aidant sur les signes et symptômes du SRC et des effets indésirables neurologiques afin de garantir leur capacité à les identifier rapidement (voir section 9 « conseils au patient »).
- Les patients doivent rester à proximité d'un centre hospitalier qualifié, pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- Si les patients développent des signes ou symptômes de SRC 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. 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 TECARTUS® ? | | |

8. CONSEILS AU PATIENT

Avant d'initier le traitement, parlez à votre patient du risque de SRC 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 SRC 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 TECARTUS® 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 carte d'alerte du patient. 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 <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour obtenir des exemplaires de la CAP, contactez 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 TECARTUS®, les patients doivent rester à proximité 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 SRC ou à des effets indésirables neurologiques.

9. SUIVI DU RISQUE DE TUMEURS MALIGNES SECONDAIRES

Les patients traités avec ce produit de thérapie cellulaire Kite/Gilead peuvent développer des tumeurs malignes secondaires (notamment issues de lymphocytes T), potentiellement dues à une mutagenèse par insertion et doivent être surveillés tout au long de leur vie.

Si une tumeur maligne secondaire survient, Kite/Gilead doit être contacté afin d'obtenir des instructions sur la manière dont les échantillons du patient doivent être envoyés pour effectuer des analyses. Veuillez contacter l'information médicale du laboratoire :

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

Kite/Gilead vous fournira des informations et des instructions concernant le consentement éclairé du patient et les informations qui peuvent vous être demandées (par exemple antécédents médicaux, effet du traitement, analyses moléculaires antérieures et actuelles, rapports histopathologiques, cytogénétiques et/ou cytométriques en flux).

Les échantillons de patient peuvent inclure les éléments suivants :

- Prélèvement sanguin (cellules mononucléées du sang périphérique),
- Biopsie tumorale fixée au formol et incluse en paraffine,
- Ponction de moelle osseuse,
- Biopsie de moelle osseuse fixée au formol et incluse en paraffine ou échantillons d'ADN.

Ces échantillons seront analysés pour détecter si l'apparition de tumeurs malignes secondaires est due à une mutagenèse par insertion impliquant la thérapie cellulaire Kite/Gilead.

10. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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 associé à TECARTUS® en complément de l'enregistrement de ces données dans l'un des registres : DESCAR-T et EBMT.

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 <https://signalement.social-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>.

Pour déclarer un effet indésirable associé à TECARTUS®, vous pouvez contacter le département de Pharmacovigilance de Gilead au 01.46.09.41.00 ou par email : Safety_FC@gilead.com.

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 TECARTUS® doivent recevoir les mesures additionnelles de réduction du risque validées afin de :

- Fournir des informations sur l'étude de suivi à long terme portant sur la sécurité et l'efficacité et sur l'importance de contribuer à une telle étude,
- Faciliter l'identification d'un SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS,
- Faciliter la prise en charge du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS,
- Garantir une prise en charge adéquate du SRC et des effets indésirables neurologiques graves, y compris des ICANS,
- Faciliter la mise à disposition de toutes les informations pertinentes aux patients,
- S'assurer que les effets indésirables sont signalés de manière adéquate et appropriée,
- Avant de traiter tout patient, s'assurer qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient est disponible dans le centre. L'établissement de santé qualifié 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 SRC sont disponibles sur site,
- Informer sur le risque de tumeur maligne secondaire issue de lymphocytes T.

PROGRAMME D'INFORMATION DES PATIENTS

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

- Les risques de SRC et d'effets indésirables neurologiques graves associés à TECARTUS®,
- 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 TECARTUS®,
- 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'événement indésirable ou une situation particulière, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :

+ 0800 45 04 60

Accueil :

+33 (0)1 46 09 41 00

Safety_FC@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

www.gilead.fr

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

