

Brochure destinée aux professionnels de santé



▼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.

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version 5 - Octobre 2024

Table des matières

1.	Introduction.....	4
2.	Mesures additionnelles de réduction des risques	5
3.	Points importants à prendre en compte avant d'administrer Breyanzi®	6
4.	Préparation de l'administration de Breyanzi®	7
4.1.	Avant la décongélation des flacons	8
4.2.	Instructions pour la décongélation des flacons	8
5.	Suivi des patients après l'administration de Breyanzi®	9
6.	Risques associés à Breyanzi®	10
7.	Syndrome de relargage des cytokines	11
7.1.	Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines	11
7.2.	Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines	12
7.3.	Gestion du syndrome de relargage des cytokines	13
8.	Toxicités neurologiques incluant les ICANS	15
8.1.	Présentation clinique des toxicités neurologiques incluant les ICANS.....	15
8.2.	Détermination du grade des toxicités neurologiques	16
8.3.	Gestion des toxicités neurologiques incluant les ICANS.....	16
9.	Test du transgène des tumeurs malignes secondaires	19
10.	Conseils aux patients	20
11.	Déclaration des effets indésirables	21
12.	Coordonnées du laboratoire pharmaceutique	22
13.	Références	22

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge ...	14
Tableau 2 :	Détermination du grade de toxicité neurologique, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge	17

Abréviations et définitions

Acm	anticorps monoclonal
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASTCT	Société Américaine pour la transplantation et la thérapie cellulaire (<i>American society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
CAR	récepteur antigénique chimérique (<i>chimeric antigen receptor</i>)
CD	cluster de différenciation
CTCAE	critères communs de terminologie pour les réactions indésirables (<i>common terminology criteria for adverse event</i>)
CVVHD	hémodialyse veino-veineuse continue (<i>continuous veno-venous hemodialysis</i>)
EBMT	société européenne de transplantation de sang et de moelle osseuse (<i>european society for blood and marrow transplantation</i>)
EEG	électroencephalogramme
FiO ₂	fraction inspirée d'oxygène
GVHD	maladie du greffon contre l'hôte (<i>graft-versus-host disease</i>)
ICANS	syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICE	Encéphalopathie liée aux cellules effectrices immunitaires (<i>immune effector cell-associated encephalopathy</i>)
IV	intraveineux
LBHG	lymphome B de haut grade
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LF3B	lymphome folliculaire de grade 3B
LGCB	lymphome à grandes cellules B
LMPGCB	lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
PIC	pression intracrânienne
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RFI	Certificat de libération pour perfusion
ScFv	fragment variable monocaténaire (<i>single chain variable fragment</i>)
SRC	syndrome de relargage des cytokines

1. Introduction

- Breyanzi® (lisocabtagene maraleucel) est un produit anti-CD19 à base de cellules autologues génétiquement modifiées contenant des lymphocytes T CD8+ et CD4+ purifiés, de composition définie, transduits séparément *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral non répliquatif exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un domaine de liaison du fragment variable monocaténaire [scFv] dérivé d'un anticorps monoclonal murin dirigé spécifiquement contre le CD19 (Acm ; FMC63), une partie de l'endodomaine de costimulation 4-1BB, des domaines de signalisation de la chaîne zêta (ζ) du CD3 et un récepteur tronqué du facteur de croissance épidermique (EGFRt) non fonctionnel.
- Breyanzi® contient des lymphocytes T viables CAR-positifs, avec une composition définie de composants cellulaires CD8+ et CD4+. Chaque flacon contient du lisocabtagene maraleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (lymphocytes T viables CAR-positifs). Le médicament est conditionné en un ou plusieurs flacon(s) contenant au total une dispersion cellulaire de $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs ($1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR positifs/mL) en suspension dans une solution de cryoconservation.
- Breyanzi® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.



Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour plus d'informations.

2. Mesures additionnelles de réduction des risques

- Cette brochure fait partie des **mesures additionnelles de réduction des risques** mises en place pour Breyanzi® et contient des informations concernant le **syndrome de relargage des cytokines (SRC)**, les toxicités neurologiques incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) et les tumeurs malignes secondaires d'origine cellulaire T, effets indésirables associés à Breyanzi®. Veuillez consulter le RCP de Breyanzi® pour plus d'informations.
- Breyanzi® est uniquement disponible dans les établissements de santé qualifiés conformément au programme de distribution contrôlée approuvé en :
 - Garantissant un **accès immédiat et sur place à une dose de tocilizumab par patient avant la perfusion de Breyanzi®**. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles sur site avant la perfusion.
 - S'assurant que les **professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont complété le programme pédagogique**.
 - S'assurant que les **professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser et administrer Breyanzi®** à un patient ont complété le programme pédagogique en recevant les informations conformément au programme pédagogique.



Les instructions détaillées sur la manipulation et décongélation de Breyanzi® sont décrites dans la section 4.

3. Points importants à prendre en compte avant d'administrer Breyanzi®

- Pour **réduire les risques d'effets indésirables** associés au traitement par Breyanzi®, les centres de traitement CAR T doivent **se conformer aux mesures de réduction des risques** telles que décrites dans cette brochure destinée aux professionnels de santé, avant de commander Breyanzi®.
- Breyanzi® doit être administré dans un **établissement de santé qualifié**.
- Les centres de traitement doivent **s'assurer qu'une dose de tocilizumab** (à utiliser en cas de SRC) **soit disponible avant la perfusion** pour une utilisation immédiate sur site. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
- Le traitement par Breyanzi® doit être instauré sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Breyanzi®.
- En raison des risques associés au traitement par Breyanzi®, **la perfusion doit être reportée si un patient se trouve dans l'une des situations suivantes** :
 - Événements indésirables graves non résolus (en particulier événements pulmonaires, événements cardiaques ou hypotension artérielle), y compris ceux liés aux précédentes chimiothérapies.
 - Infections actives non contrôlées ou troubles inflammatoires.
 - Maladie active du greffon contre l'hôte.

4. Préparation de l'administration de Breyanzi®

- Breyanzi® doit être **conservé et transporté congelé** dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -130 °C) et doit **rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement** afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour administration au patient. **Ne pas recongeler après décongélation.**
- Dans l'établissement de santé, Breyanzi® doit être transporté dans des **réipients fermés, résistants et étanches**.
- Breyanzi® contient des **cellules sanguines humaines autologues génétiquement modifiées**. Les professionnels de santé qui manipulent Breyanzi® doivent prendre des **précautions appropriées** (port de gants, vêtements et lunettes de protection) afin d'éviter la transmission éventuelle de maladies infectieuses.
- Breyanzi® est destiné à un **usage autologue exclusivement**. Avant la décongélation, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur le conteneur d'expédition, l'emballage extérieur et le certificat de libération pour perfusion (RfIC). Breyanzi® ne doit pas être administré si les identifiants du patient figurant sur le conteneur d'expédition, sur l'emballage extérieur et le RfIC ne correspondent pas au patient devant être traité, et le laboratoire pharmaceutique doit être contacté immédiatement en contactant le service Scheduling & Cell Logistics par email à l'adresse **Scheduling@CellTherapy360.com** ou par téléphone au **08 05 11 86 85**.
- **Confirmer l'heure de la perfusion** à l'avance et **déterminer le début de la décongélation** de Breyanzi® afin que le produit soit disponible pour perfusion au moment où le patient est prêt.

4.1 Avant la décongélation des flacons

- Confirmer l'**identité du patient** d'après les identifiants apposés sur le RfIC.
- Breyanzi® est composé de lymphocytes T viables CAR-positifs formulés en **composants cellulaires CD8+ et CD4+ séparés** ; un **certificat RfIC distinct** est disponible pour chaque composant cellulaire. Lire le RfIC (placé à l'intérieur de l'emballage) pour de plus amples informations sur le nombre de seringues qu'il vous faudra et le volume de composants cellulaires CD8+ et CD4+ que vous devrez administrer (les étiquettes des seringues sont fournies avec le RfIC).

Remarque : une fois que les flacons de lymphocytes T viables CAR-positifs (composants cellulaires CD8+ et CD4+) sont sortis du lieu de stockage à l'état congelé, la décongélation doit être menée à son terme et les cellules administrées dans les 2 heures.

4.2 Décongélation des flacons

- **Confirmer l'identité du patient** d'après les identifiants apposés sur la boîte extérieure.
- **Sortir les boîtes de composants cellulaires** CD8+ et CD4+ de la boîte extérieure.
- **Ouvrir chaque boîte et inspecter visuellement** le ou les flacons. En cas de détérioration, contacter le service Scheduling & Cell Logistics par email à l'adresse **Scheduling@CellTherapy360.com** ou par téléphone au **08 05 11 86 85**.
- **Sortir** avec précaution **les flacons** des boîtes, les placer sur un tapis de protection et les laisser décongeler à température ambiante. **Décongeler tous les flacons en même temps.**

Veiller à garder séparés les composants cellulaires CD8+ et CD4+.



5. Suivi des patients après l'administration de Breyanzi®

- Les signes et symptômes d'un éventuel **SRC**, d'**événements neurologiques** et d'**autres toxicités** doivent être surveillés chez les patients à **2 ou 3 reprises** au cours de la **première semaine suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié**. L'hospitalisation doit être envisagée dès les premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques.
- Après la première semaine, la **fréquence de surveillance** du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera **maintenue pendant au moins 4 semaines** après la perfusion.
- Il doit être **demandé aux patients de rester à proximité** de l'établissement de santé qualifié pendant **au moins 4 semaines après la perfusion**.
- Il doit être conseillé aux patients de **consulter un médecin immédiatement** en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de **signes ou symptômes du SRC** afin d'être pris en charge sans délai.
- Les patients doivent être surveillés tout au long de la vie pour détecter les **tumeurs malignes secondaires**.
- La Société Européenne de Transplantation de Sang et de Moelle Osseuse (EBMT) tient un **registre de suivi des patients ayant reçu Breyanzi®**. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients de l'importance de leur contribution à ce type de registre et doivent encourager leur inclusion dans le registre mené par l'EBMT après le traitement par Breyanzi®, pour un **suivi de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 15 ans après la perfusion**.

6. Risques associés à Breyanzi®

- Des cas de **syndrome de relargage des cytokines**, comprenant des réactions fatales ou mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir après l'administration de Breyanzi®. Au premier signe de SRC, des soins de support, un traitement par tocilizumab ou par tocilizumab et corticoïdes doivent être instaurés selon les recommandations du **Tableau 1**.
- Des **toxicités neurologiques**, incluant un syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), qui peuvent être fatales ou engager le pronostic vital sont survenues après le traitement par Breyanzi®, y compris de façon concomitante à un SRC, après la résolution d'un SRC ou en l'absence de SRC. Si une toxicité neurologique est suspectée, elle doit être prise en charge selon les recommandations du **Tableau 2**.
- Breyanzi® poursuit son expansion après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes.
- Les patients traités par Breyanzi® peuvent développer des **tumeurs malignes secondaires**. Des tumeurs malignes à lymphocytes T ont été signalées à la suite du traitement d'hémopathies malignes par thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA, y compris Breyanzi®. Des tumeurs malignes à lymphocytes T, notamment des tumeurs malignes CAR-positives, ont été rapportées dans les semaines et jusqu'à plusieurs années après l'administration d'une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T ») anti-CD19 ou anti-BCMA. Des décès ont été enregistrés. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie. En cas de survenue d'une tumeur maligne secondaire issue des cellules T, contacter le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir des instructions sur la collecte d'échantillons tumoraux pour d'analyses.
- Les informations de la section 7 relative aux syndromes de relargage des cytokines et de la section 8 relative aux toxicités neurologiques sont estimées sur la base des données groupées :
 - Chez les **patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB** : les études TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] et TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohorte 2] regroupant 177 patients ayant reçu Breyanzi®
 - Chez les **patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB** : les études TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 3 et 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] et OUTREACH [017007]) regroupant 384 patients ayant reçu Breyanzi®

7. Syndrome de relargage des cytokines

7.1 Présentation clinique du syndrome de relargage des cytokines

- **Chez les patients ayant reçu préalablement une ligne de traitement pour un LGCB :**
 - Un SRC est survenu chez 45 % des patients, 1 % d'entre eux ayant présenté un SRC de grade 3 (sans événement fatal).
 - Le délai médian d'apparition était de 4 jours (intervalle : 1 à 63 jours, la limite supérieure étant due à l'apparition d'un SRC sans fièvre rapporté chez un patient) et la durée médiane du SRC était de 4 jours (intervalle : 1 à 16 jours).
 - En ce qui concerne le traitement du SRC, 42 patients sur 177 (24 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi® :
 - Tocilizumab seul : 18 (10 %) patients
 - Tocilizumab et un corticoïde : 24 (14 %) patients
 - Aucun patient n'a reçu des corticoïdes seuls
- **Chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement pour un LGCB :**
 - Un SRC est survenu chez 38 % des patients, parmi lesquels 2 % ont connu un SRC de grade 3 ou 4 (sévére ou engageant le pronostic vital). Aucun événement fatal n'a été observé. Parmi les patients décédés après l'administration de Breyanzi®, 4 présentaient un SRC en cours au moment du décès.
 - Le délai médian d'apparition était de 4 jours (intervalle : 1 à 14 jours) et la durée médiane était de 5 jours (intervalle : 1 à 17 jours).
 - En ce qui concerne le traitement du SRC, 74 patients sur 384 (19 %) ont reçu du tocilizumab et/ou un corticoïde pour un SRC après la perfusion de Breyanzi® :
 - Tocilizumab seul : 37 (10 %) patients.
 - Tocilizumab et un corticoïde : 29 (8 %) patients
 - Corticoïdes seuls : 8 (2 %) patients

7.2 Signes et symptômes associés au syndrome de relargage des cytokines

- **Le SRC est une toxicité non spécifique à l'antigène** qui se produit suite à une activation immunitaire de haut niveau découlant du mécanisme d'action de Breyanzi®¹.
- **Les symptômes cliniques et la sévérité du SRC sont très variables**, allant de symptômes pseudo-grippaux légers à une défaillance multiviscérale. La fièvre est caractéristique du SRC.
- La gestion du SRC peut être compliquée par des affections concomitantes.
- **Pour les SRC sévères ou engageant le pronostic vital**, une surveillance en unité de soins intensifs et des soins de support doivent être envisagés.
- Chez les patients ayant reçu préalablement **une ligne de traitement pour un LGCB**, les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient la pyrexie (44 %), l'hypotension (12 %), les frissons (5 %), l'hypoxie (5 %), la tachycardie (4 %), les céphalées (3 %) et la fatigue (2 %).
- Chez les patients ayant reçu préalablement **au moins deux lignes de traitement pour un LGCB**, les manifestations les plus fréquentes du SRC comprenaient la pyrexie (38 %), l'hypotension (18 %), la tachycardie (13 %), les frissons (9 %) et l'hypoxie (8 %).

Veillez consulter les sections 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour plus d'informations sur la survenue des SRC dans les essais cliniques.



7.3 Gestion du syndrome de relargage des cytokines

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de SRC à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRC se manifestent à n'importe quel moment.
- **Identifier** le SRC sur la base des manifestations cliniques. Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. Des investigations pour rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire / un syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM) doivent être envisagées chez les patients présentant un SRC sévère ou ne répondant pas aux traitements.
- **Dès le premier signe d'un SRC**, initier un traitement avec des soins de support, du tocilizumab ou du tocilizumab et des corticoïdes, conformément aux recommandations de prise en charge décrites dans le **Tableau 1**. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab ne serait pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab peuvent être utilisées.
- La fonction cardiaque et la fonction des autres organes des patients qui présentent un SRC doivent être étroitement surveillées jusqu'à la résolution des symptômes
- **En cas de SRC sévère ou engageant le pronostic vital**, l'admission en soins intensifs pour surveillance et administration d'un soin de support doit être envisagée.
- Si une **toxicité neurologique concomitante** est suspectée pendant un SRC, administrer :
 - des corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive pour les grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique décrits dans le **Tableau 1** et le **Tableau 2**.
 - du tocilizumab selon le grade du SRC décrit dans le **Tableau 1**.
 - des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique décrit dans le **Tableau 2**.

Tableau 1 : Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge

Grade du SRC ¹	Tocilizumab	Corticoïdes ^a
Grade 1		
Fièvre	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, traiter de façon symptomatique. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 24 heures.
Grade 2		
Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. Fièvre, besoins en oxygène inférieurs à 40 % de la fraction inspirée en oxygène (FiO ₂) ou hypotension artérielle répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de Grade 2.	Administrer du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).	En cas d'apparition 72 heures ou plus après la perfusion, envisager l'administration de 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures. En cas d'apparition moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg IV de dexaméthasone toutes les 12 à 24 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide, répéter l'administration de tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence de la dexaméthasone (10 à 20 mg IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration ou en cas de persistance de la progression rapide, augmenter la dexaméthasone, passer à la méthylprednisolone à haute dose soit 2 mg/kg si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisager des immunosuppresseurs alternatifs. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab en 24 heures ou 4 doses au total.	
Grade 3		
Symptômes nécessitant une intervention agressive et répondant à cette intervention. Fièvre, besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40 % FiO ₂ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de plusieurs vasopresseurs, ou toxicité d'organe de Grade 3, ou élévation des transaminases de Grade 4.	Identique au Grade 2.	Administrer 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 12 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au Grade 2.	
Grade 4		
Symptômes engageant le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou toxicité d'organe de Grade 4 (à l'exception de l'élévation des transaminases).	Identique au Grade 2.	Administrer 20 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures.
	En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmenter le tocilizumab et les corticoïdes conformément au Grade 2.	

^a Si des corticoïdes sont instaurés, continuer pendant au moins 3 doses ou jusqu'à disparition complète des symptômes, avant d'envisager de réduire progressivement la dose.
Abréviations : FiO₂ : Fraction inspirée d'Oxygène ; IV : intraveineux ; SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines.

8. Toxicités neurologiques incluant les ICANS

8.1 Présentation clinique des toxicités neurologiques incluant les ICANS

- Chez les patients ayant reçu préalablement **une ligne de traitement pour un LGCB** :
 - Des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes CAR-T selon l'évaluation de l'investigateur sont survenues chez 18 % des patients recevant Breyanzi®, elles étaient de grade 3 chez 5 % des patients (sans événement fatal).
 - Le délai médian d'apparition du premier événement était de 8 jours (intervalle : 1 à 63 jours) ; 97 % de l'ensemble des toxicités neurologiques sont survenues dans les 8 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi®.
 - La durée médiane des toxicités neurologiques était de 6 jours (intervalle : 1 à 89 jours).
 - Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient l'encéphalopathie (10 %), les tremblements (8 %), l'aphasie (5 %), les vertiges (2 %) et les céphalées (1 %).
- Chez les patients ayant reçu préalablement **au moins deux lignes de traitement pour un LGCB** :
 - Des toxicités neurologiques associées aux lymphocytes CAR-T selon l'évaluation de l'investigateur sont survenues chez 26 % des patients recevant Breyanzi®, elles étaient de Grade 3 ou 4 chez 10 % des patients (sans événement fatal).
 - Le délai médian d'apparition du premier événement était de 9 jours (intervalle : 1 à 66 jours) ; 99 % de l'ensemble des toxicités neurologiques sont survenues dans les 8 premières semaines suivant la perfusion de Breyanzi®.
 - La durée médiane des toxicités neurologiques était de 10 jours (intervalle : 1 à 84 jours).
 - Les toxicités neurologiques les plus fréquentes comprenaient l'encéphalopathie (18 %), les tremblements (9 %), l'aphasie (8 %), le délire (7 %), les céphalées (4 %), l'ataxie (3 %) et les vertiges (3 %).

Veillez consulter les sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour plus d'informations sur la survenue des toxicités neurologiques dans les essais cliniques.



8.2 Détermination du grade des toxicités neurologiques

- Les patients doivent être surveillés pour les toxicités neurologiques. Le grade de la toxicité neurologique est basé sur le plus sévère des événements de neurotoxicité qui n'est attribuable à aucune autre cause. Se référer au **Tableau 2** pour une description des grades de toxicités neurologiques

8.3 Gestion des toxicités neurologiques incluant les ICANS

- **Surveiller** les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité neurologique à 2 ou 3 reprises au cours de la première semaine suivant la perfusion dans l'établissement de santé qualifié. Après la première semaine, la fréquence de surveillance du patient sera laissée à la discrétion du médecin, et sera maintenue pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
- **Conseiller** aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de toxicité neurologique se manifestent à n'importe quel moment.
- **Si une toxicité neurologique est suspectée**, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations décrites dans le **Tableau 2**. Les autres causes de symptômes neurologiques, incluant les événements vasculaires, doivent être écartées. Des soins de support dispensés en unité de soins intensifs doivent être administrés en cas de toxicités neurologiques sévères ou engageant le pronostic vital.
- Si un **SRC concomitant** est suspecté pendant une toxicité neurologique, administrer :
 - des corticoïdes correspondant à l'intervention la plus agressive pour les grades concernés du SRC et de la toxicité neurologique décrits dans le **Tableau 1** et le **Tableau 2**.
 - du tocilizumab selon le grade du SRC décrit dans le **Tableau 1**.
 - des anticonvulsivants selon le grade de toxicité neurologique décrit dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Détermination du grade de toxicité neurologique, incluant l'ICANS, et recommandations de prise en charge

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
Grade 1* Léger ou asymptomatique. ou Score ICE compris entre 7 et 9 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille spontanément.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si 72 heures ou plus après la perfusion, surveiller. Si moins de 72 heures après la perfusion, administrer 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
Grade 2* Modéré. ou Score ICE compris entre 3 et 6 ^b ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille au son de la voix.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Administrer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux corticoïdes supérieure à 3 jours. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures supplémentaires, en cas de progression rapide des symptômes ou de complications engageant le pronostic vital, administrer de la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartis en 4 administrations par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours).
Grade 3* Sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ; une invalidité ou Score ICE compris entre 0 et 2 ^b <i>si le score ICE est de 0, mais que le patient est éveillable (par ex., éveillé avec une aphasie globale) et est capable de se soumettre à une évaluation.</i> ou Diminution du niveau de conscience ^c : se réveille uniquement au stimulus tactile, Ou convulsions ^c soit : • toute forme clinique de crises, focales ou généralisées, qui se résolvent rapidement, ou • crises non convulsives visibles à l'EEG qui se résolvent avec une intervention, Ou élévation de la PIC ^c : œdème focal/local visible sur les examens de neuro imagerie.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Administrer de la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les corticoïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de grade 3. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au grade 2). Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m ² .

Grade de toxicité neurologique et présentation des symptômes ^a	Corticoïdes et anticonvulsivants
Grade 4* Mise en jeu du pronostic vital. ou Score ICE ^b de 0 ou Diminution du niveau de conscience ^c soit : • le patient ne peut pas être réveillé ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou • stupeur ou coma, Ou convulsions ^c soit : • crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital, ou • crises électriques ou cliniques répétitives sans retour à l'état initial entre les crises, Ou troubles moteurs ^c : • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, Ou élévation de la PIC/œdème cérébral ^c accompagné(e) de signes/symptômes tels que : • œdème cérébral diffus visible sur les examens de neuro imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing.	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Administrer de la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose et fréquence identiques au grade 2). Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, à renouveler toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m ² .

EEG = électroencéphalogramme ; ICE = encéphalopathie liée aux cellules effectrices immunitaires (*Immune Effector Cell Associated Encephalopathy*) ; PIC = pression intracrânienne

* Détermination du grade d'après les critères NCI CTCAE ou ASTCT/ICANS

^a La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère non attribuable à une autre cause.

^b Si le patient est éveillable et est capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE, évaluer : l'orientation (sait indiquer l'année, le mois, la ville et l'établissement hospitalier = 4 points), la capacité à nommer (lui demander de nommer 3 objets, p. ex., lui montrer une horloge, un crayon et un bouton = 3 points), la capacité à suivre des instructions (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point), l'écriture (capacité à écrire une phrase basique = 1 point) et l'attention (compter à l'envers de 10 en 10, en partant de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas capable de se soumettre à une évaluation de l'ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.

^c Attribuable à aucune autre cause.

9. Test du transgène des tumeurs malignes secondaires

- Les patients traités par Breyanzi® **peuvent développer des tumeurs malignes secondaires**. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées chez les patients tout au long de leur vie.
- En cas de **survenue d'une tumeur maligne** identifiée comme issue des lymphocytes T, ou si un lien de causalité avec Breyanzi® est suspecté, Bristol Myers Squibb devra être contacté afin d'obtenir des instructions sur le prélèvement des échantillons tumoraux pour analyse. Un **échantillon du tissu tumoral** sera demandé pour tester la présence du transgène Breyanzi®. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients à propos de l'importance de consentir à l'envoi de leurs échantillons à BMS pour le test du transgène.
- Un échantillon de tissu tumoral avec une atteinte active confirmée de la maladie sera demandé pour tester la présence du transgène Breyanzi®. L'échantillon le plus approprié pour l'analyse est l'échantillon diagnostique tumoral original précédemment prélevé et utilisé pour le diagnostic de la malignité secondaire. Si l'échantillon diagnostique tumoral original n'est pas disponible, un échantillon de tumeur prélevé après le diagnostic et confirmé comme étant lié à la malignité secondaire est acceptable. Dans le cas d'une tumeur maligne secondaire avec atteinte de la moelle osseuse, l'échantillon le plus approprié pour l'analyse sera l'échantillon par aspiration de moelle osseuse plutôt que la biopsie pour les tests, le cas échéant. En plus des échantillons de tumeur, le sang périphérique prélevé lors du diagnostic de malignité secondaire peut également être demandé pour des tests.
- Si les niveaux du transgène Breyanzi® sont détectés à des niveaux admissibles dans l'échantillon tumoral, une analyse du site d'insertion sera effectuée pour évaluer la clonalité de la population cellulaire transduite en identifiant la fréquence et l'emplacement des sites d'insertion afin de déterminer si une mutagenèse insertionnelle est suspectée dans le développement de la tumeur maligne. Si une mutagenèse insertionnelle est suspectée, d'autres tests peuvent être effectués pour déterminer l'implication de la thérapie cellulaire génétiquement modifiée avec la malignité secondaire.
- Des détails sur les types et les quantités d'échantillons de tumeur et de sang acceptables pour les tests, ainsi que des informations sur les tests qui seront effectués, peuvent être trouvés sur le site clinicaltrials.gov dans le protocole d'étude « Transgene Assay Testing Service of Tumor Samples » sous la référence NCT06357754.

- Les résultats des tests peuvent être fournis au professionnel de santé déclarant sur demande.
- Si une **tumeur maligne secondaire** survient après le traitement par Breyanzi®, **les professionnels de santé sont priés de la signaler directement à Bristol Myers Squibb** :
 - Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**
 - Par e-mail : **infomed@bms.com**
 - Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**

10. Conseils aux patients

- Conseiller au patient de **lire la notice d'information patient**.
- Discuter avec le patient des risques de SRC, des toxicités neurologiques incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) et des Tumeurs malignes secondaires d'origine cellulaire T, et leur conseiller de **consulter immédiatement un médecin** dans les cas suivants :

Effets indésirables neurologiques	Syndrome de relargage des cytokines	Tumeur maligne secondaire d'origine cellulaire T
Les EI suivant peuvent être des symptômes des ICANS : ● Confusion ● Altération de la vigilance (diminution de l'état de conscience) ● Difficultés à parler ou bafouillements ● Tremblements ● Sensation d'anxiété ● Vertiges ● Maux de tête	● Fièvre ● Frissons ou tremblements ● Sensation de fatigue ● Battements de cœur rapides ou irréguliers ● Sensation d'étourdissement et d'essoufflement	● Nouveau gonflement des glandes (ganglions lymphatiques) ● Changement dermatologique tels que de nouvelles éruptions cutanées ou bosse, qui peuvent être le signe d'un nouveau type de cancer

- **Remettre au patient la Carte Patient** et l'**informer** sur :
 - Les symptômes à surveiller qui sont également indiqués sur la Carte Patient.
 - La nécessité de toujours porter sur lui la Carte Patient et de la présenter à son médecin ou infirmier/ère lorsqu'il le/la consultera, ou en cas d'hospitalisation.
 - Le numéro de lot et les contacts qui seront complétés par le médecin prescripteur de Breyanzi® sur la Carte Patient.
- **Inform**er les patients de la nécessité de :
 - Rester à proximité du centre de traitement qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.
 - Éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion de Breyanzi®.

11. Déclaration des effets indésirables

- La déclaration des effets indésirables après l'administration de Breyanzi® est importante et permet une **surveillance continue du rapport bénéfice/risque** du médicament.
- Les professionnels de santé sont priés de signaler les effets indésirables qui se sont produits pendant l'utilisation de Breyanzi® de manière adéquate et appropriée.
- **Tout effet indésirable doit être déclaré** auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

12. Coordonnées du laboratoire pharmaceutique

- Pour toute information sur la brochure destinée aux professionnels de santé, le RCP, les informations patients ou pour toute autre question, contactez Bristol Myers Squibb :

● Par téléphone : **+33 (0)1 58 83 84 96**

● Par e-mail : **infomed@bms.com**



● Par fax : **+33 (0)1 58 83 66 98**



13. Références

¹ Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124(2):188-95. Errata in Blood: 2015;126(8):1048 and Blood 2016;128(11):1533.

² National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

2009-FR-2400060 - NP - Octobre 2024 ©2024 Bristol Myers Squibb. Tous droits réservés.
Pour plus d'informations sur la manière dont Bristol Myers Squibb traite les données personnelles des professionnels de santé, vous pouvez accéder à notre notice relative au traitement des données des professionnels de santé au lien suivant : <https://www.bms.com/fr/privacy-policy.html>

