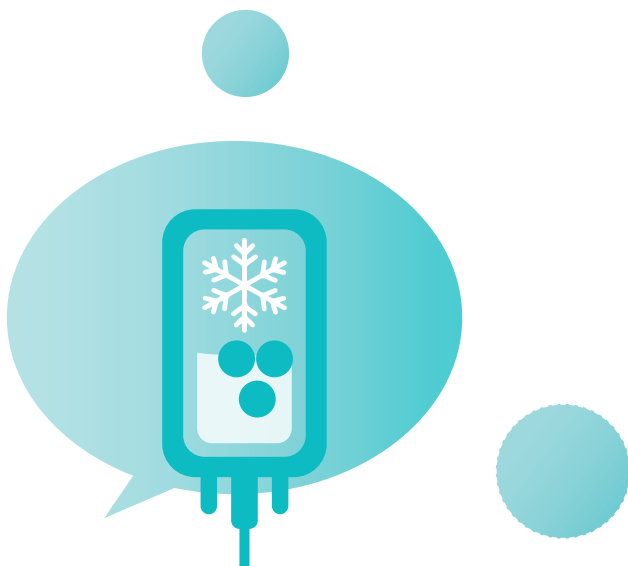
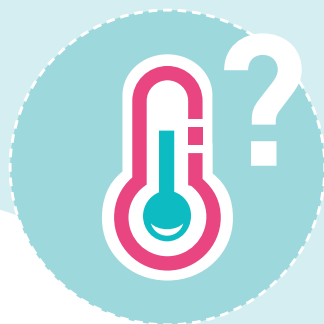




DOCUMENT DE FORMATION

- Pour les centres hospitaliers effectuant les perfusions
- Pour la pharmacie
- Pour le laboratoire de thérapie cellulaire



Ce document peut vous aider tout au long des étapes de réception, conservation, manipulation, décongélation, administration et préparation de la perfusion d'une immunothérapie contenant des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigés contre CD19, livrée dans son emballage final d'une ou plusieurs poches de perfusion pour un patient spécifique (« KYMRIA[®] ») afin de limiter une diminution de la viabilité cellulaire.

KYMRIA[®] est indiqué pour le traitement des :

- Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ;
- Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ;
- Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

PRÉSENTATION DU PROCESSUS

Réception et conservation de KYMRIA[®]

KYMRIA[®] est fourni sous forme de dispersion cellulaire, placée dans une ou plusieurs poche(s) pour perfusion (« Dose »), étiquetée(s) pour un patient particulier. KYMRIA[®] est expédié par Novartis directement vers le site de stockage cryogénique du centre hospitalier effectuant l'administration du produit. Il est placé dans un conteneur pour conservation cryogénique saturé en azote (Dry Shipper).

- Vérifiez le nombre de poches reçues pour la dose de KYMRIA[®] avec le certificat de lot (QPBC – Qualified Person Batch Certificate) fourni par la personne qualifiée de Novartis en charge de la libération de lot.
- Confirmez dans le système de commande et traçabilité Novartis ou en cas d'indisponibilité de la plateforme par e-mail à l'adresse franceqa.celltherapy@novartis.com s'il y a eu ou non une excursion de température au-delà de -120 °C pendant le transport et s'il y a eu ou non une anomalie sur le produit constaté lors de la réception.
- Sortez KYMRIA[®] du Dry Shipper. Vous devez prendre des précautions appropriées (en portant des gants et des lunettes de protection) lors de la manipulation de KYMRIA[®]. Les procédures locales de traitement des déchets biologiques doivent être respectées.
- Ouvrez l'emballage secondaire pour examiner le produit et noter le Numéro d'Identification du Don (DIN) ou numéro d'aphérèse (conformément aux procédures institutionnelles).
- Conservez la ou les poche(s) pour perfusion de KYMRIA[®] à une température inférieure à -120 °C, par exemple, dans un conteneur pour conservation cryogénique saturé en azote. S'assurer que KYMRIA[®] est stocké dans un emballage de protection qui a été validé pour votre cuve cryogénique, en suivant les procédures institutionnelles afin d'éviter tout risque quant à l'intégrité de la poche.

Règles de manipulation de KYMRIA[®]

KYMRIA[®] est préparé à partir de globules blancs autologues du patient recueillis par leucaphérèse et contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. La leucaphérèse du patient et KYMRIA[®] peuvent présenter un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de santé manipulant le produit.

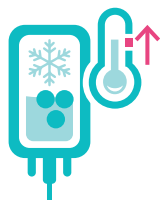
- Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes de protection) pour éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses lors de la manipulation du produit.
- KYMRIA[®] doit être transporté dans des conteneurs fermés, incassables et étanches dans l'enceinte de l'établissement.
- Tout matériel ayant été en contact avec KYMRIA[®] (déchets liquides et solides) doit être manipulé et éliminé comme déchet potentiellement infectieux conformément aux lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques.

Il est recommandé d'administrer la perfusion de KYMRIA[®] par voie intraveineuse 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive pour les indications LAL à cellules B et LDGCB. Il est recommandé d'administrer la perfusion de KYMRIA[®] par voie intraveineuse 2 à 6 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive pour l'indication LF.

1 Préparation de(s) poche(s) de KYMRIA[®] avant la perfusion

La décongélation et la perfusion doivent être coordonnées : adaptez le temps de décongélation de KYMRIA[®]. La perfusion de KYMRIA[®] doit être administrée dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation en fonction de l'heure prévue de perfusion. Confirmez à l'avance l'heure de l'administration de la perfusion et ajustez le moment de début de décongélation afin que KYMRIA[®] soit disponible pour la perfusion lorsque le patient (ou receveur) est prêt.

- Assurez-vous qu'une dose de tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles par patient avant la perfusion et pendant la période de récupération. Votre centre doit avoir accès à des doses supplémentaires de tocilizumab dans les 8 heures afin de pouvoir traiter un Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) conformément à l'algorithme de prise en charge des SRC décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
 - Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'ANSM, le centre de traitement doit s'assurer que des alternatives appropriées sont disponibles sur site pour traiter un SRC.
- Confirmez l'identité du patient : avant la préparation de(s) poche(s) de KYMRIA[®], vérifiez que l'identité du patient correspond aux informations essentielles propres au patient figurant sur la ou les poche(s) de perfusion de KYMRIA[®]. KYMRIA[®] est uniquement réservé à une utilisation autologue.



2 Décongélation de(s) poche(s) de KYMRIA[®]

Une dose varie entre une et plusieurs poche(s) de perfusion. Si plus d'une poche pour perfusion a été reçue pour la dose, la poche suivante ne devra être décongelée qu'après la fin de la perfusion du contenu de la poche précédente.

Ne décongelez pas KYMRIA[®] tant qu'il n'est pas prêt à l'emploi.

- Inspectez la poche de KYMRIA[®] à la recherche d'éventuelles entailles ou déchirures avant la décongélation. Placez la poche de perfusion de KYMRIA[®] dans une seconde poche stérile pendant la décongélation afin de protéger les embouts/ports de connexion de toute contamination et d'éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où la poche fuirait.
- La poche de KYMRIA[®] ne doit pas être administrée si elle semble présenter une fuite ou être endommagée ; elle doit alors être éliminée conformément aux procédures locales de traitement des déchets biologiques. Contactez le centre de service de Novartis (+ 800 100 10 100) ainsi que l'Assurance Qualité de Novartis France par e-mail à l'adresse franceqa.celltherapy@novartis.com pour les informer du devenir du produit.
- Décongelez KYMRIA[®] à une température de 37 °C au bain-marie ou selon une méthode de décongélation à sec jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.
 - Une fois décongelée, retirez immédiatement la poche du dispositif de décongélation et conservez-la à température ambiante (20 °C-25 °C) jusqu'à la perfusion.
 - Une fois que la poche de perfusion est décongelée et qu'elle est à température ambiante (20 °C-25 °C), elle doit être perfusée dans les 30 minutes afin de maintenir au

maximum la viabilité du produit, en incluant toute interruption au cours de la perfusion.

- KYMRIA[®] ne doit pas être manipulé. Par exemple, ne lavez pas KYMRIA[®], ne le centrifugez pas et ne le remettez pas en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion.
- Il est important de suivre les instructions de ce document relatives à la réception, stockage, décongélation et la préparation de la poche pour administration afin de limiter la réduction de la viabilité cellulaire pouvant être due à une manipulation inappropriée et pouvant potentiellement avoir un impact sur le profil d'efficacité et de sécurité de KYMRIA[®].

3 Administration de KYMRIA[®]



- Vérifiez que l'identité du patient correspond aux informations essentielles propres au patient figurant sur la ou les poche(s) de perfusion de KYMRIA[®].
- KYMRIA[®] est perfusé par voie intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex, ne possédant pas de filtre à déleucocytation, à un débit d'environ 10 à 20 mL par minute en écoulement gravitaire.
- La voie intraveineuse directe peut être utilisée comme méthode d'administration alternative si le volume de KYMRIA[®] à administrer est ≤ 20 mL.
- Une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer après la perfusion.
- Administrez tout le contenu de la poche pour perfusion de KYMRIA[®]. Rincez la poche pour perfusion de KYMRIA[®] avec 10 à 30 mL de solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Répétez successivement les consignes des sections 2-4 ci-contre pour toute poche de perfusion supplémentaire de KYMRIA[®] reçue.

4 Traitement des déchets

- Tout matériel ayant été en contact avec KYMRIA[®] (déchets liquides et solides) doit être manipulé et éliminé en suivant les lignes directrices locales de traitement des déchets biologiques conformément aux recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies (Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés).
- En l'absence avérée de possibilité d'inactivation sur place (par exemple par autoclavage à 134 °C et 20-30 minutes de plateau de stérilisation pour les déchets solides), les déchets (y compris gants, masques, blouses jetables) pourront être placés dans des containers pour déchets infectieux avec étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'OGM*, le nom du service et de son responsable, avec son n° de téléphone. La traçabilité de ces containers doit être assurée jusqu'au lieu de destruction finale.
- Pour les déchets liquides qui ne pourraient pas être autoclavés, il est par exemple possible d'utiliser de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) à 0,43 % de chlore actif final en contact pendant 12 h minimum. D'autres traitements validés peuvent être utilisés sous l'entière responsabilité des opérateurs.
- Le traitement des déchets hospitaliers issus des analyses d'échantillons de patients répond aux mêmes exigences de traitement des déchets issus de l'utilisation d'OGM*. L'élimination en filière DASRI est une méthode suffisante.

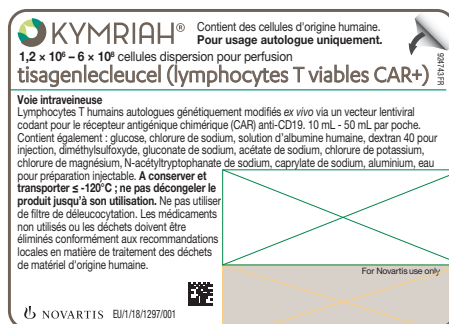
*OGM : Organisme Génétiquement Modifié.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Emballage et expédition de KYMRIA®

- KYMRIA® est fourni sous forme d'une dispersion congelée de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, conditionnée dans une à plusieurs poche(s) pour perfusion, étiquetée(s) pour un patient particulier.
 - Une étiquette du produit est collée sur la/les poche(s) pour perfusion de KYMRIA®. Elle comporte les identifiants uniques du patient, dont les nom et prénom du patient, la date de naissance (DDN) du patient et le Numéro d'Identification du Don (DIN) ou le numéro d'aphérèse (Figure 1).
- KYMRIA® est expédié par Novartis vers le site de stockage cryogénique du centre hospitalier effectuant l'administration du produit, dans un Dry Shipper, assurant une température inférieure à -120 °C durant le transport.
 - Pendant le transport, KYMRIA® est conservé à une température inférieure à -120 °C.
 - La température est contrôlée et enregistrée en continu grâce à un enregistreur de données connecté.
- Lors de l'expédition de KYMRIA®, de l'établissement de fabrication de Novartis vers le site de stockage cryogénique, un courriel de notification d'expédition dans lequel figure un lien de suivi est envoyé à tous les utilisateurs ayant accès à la plateforme de commande et traçabilité Novartis.
 - Un lien de suivi d'expédition est également disponible sur la plateforme de commande et traçabilité Novartis.

FIGURE 1 : EXEMPLE D'ÉTIQUETTE DU PRODUIT KYMRIA®



Réception et conservation de KYMRIA®

Une fois le Dry Shipper livré, l'unité de cryoconservation associée au centre de perfusion doit :

- Confirmer qu'il n'y a pas eu d'excursion de température au-delà de -120 °C pendant le transport, en visualisant les données de température via l'enregistreur de données connecté ;
- Sortir KYMRIA® du Dry Shipper ;
- Confirmer l'identité du patient et la réception de KYMRIA® dans la plateforme de commande et traçabilité Novartis ;
- Transférer KYMRIA® au niveau du lieu de conservation sur le site à -120 °C, par exemple dans une cuve saturée en azote ;
- Conserver la/les poche(s) pour perfusion de KYMRIA® dans un emballage de protection qui a été validé pour votre cuve cryogénique, en suivant les procédures institutionnelles afin d'éviter tout risque quant à l'intégrité de la poche.

Les points suivants vous aideront à compléter ces exigences.

Lors de la réalisation de ces étapes, suivez les procédures opératoires standards institutionnelles pour vous assurer que KYMRIA® est conservé à une température inférieure à -120 °C.

Suivez les recommandations locales en matière de traitement des déchets biologiques et mettez en œuvre les précautions adaptées (port de gants et de lunettes de protection) lors de la manipulation de KYMRIA® pour éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses.

Utilisez des conteneurs fermés, incassables et étanches pour le transport de KYMRIA® au sein de l'établissement.

1 ✓ Accédez aux enregistrements de température pendant le transport via l'enregistreur de données connecté.

- Accédez à l'enregistreur de données connecté via le lien de suivi figurant dans le courriel de notification d'expédition ou sur le lien présent sur la plateforme de commande et traçabilité Novartis ;
- Rafraîchissez les données de l'enregistreur de données connecté pour garantir l'affichage des enregistrements de température les plus récents.

2 ✓ Vérifiez les enregistrements de température pour vous assurer qu'il n'y a pas eu d'excursion de température pendant le transport.

Remarque : Lorsque la température relevée est supérieure à -120 °C, il s'agit d'une excursion de température ; cependant, un pic bref supérieur à -120 °C est normal et acceptable lors du chargement de KYMRIA[®] dans le Dry Shipper.

- Enregistrez toute excursion de température au-delà de -120 °C sur la plateforme de commande et de traçabilité, ou en cas d'indisponibilité de la plateforme transmettre les informations à l'adresse franceqa.celltherapy@novartis.com. Joindre à l'e-mail une version PDF exportée du profil de température ;
- Une version PDF exportée du profil de température doit être conservée avec les dossiers médicaux du patient.

3 ✓ Sortez KYMRIA[®] et la documentation fournie avec le Dry Shipper.

- Une fois la livraison effectuée, assurez-vous que le Dry Shipper est scellé par une fermeture inviolable intacte et bien identifiable. Si la fermeture n'est pas intacte, contactez le centre de service de Novartis au +800 100 10 100 ainsi que l'Assurance Qualité de Novartis France ;
- Suivez les procédures opératoires standards institutionnelles relatives à la manipulation de l'azote liquide lors du déchargement du Dry Shipper ;
- Vérifiez le nombre de poches reçues pour la dose de KYMRIA[®] avec le certificat de lot de la QP (QPBC).

4 ✓ Examinez attentivement la/les poche(s) pour perfusion de KYMRIA[®] et assurez-vous qu'elle(s) est/sont intacte(s) et non endommagée(s), notamment l'absence de fissures, de fuites, etc. Confirmez que les identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la/des poche(s) pour perfusion de KYMRIA[®] correspondent à ceux des dossiers patients. En cas de poche endommagée, ou de non-correspondance des identifiants patient :

- Documentez la réception de KYMRIA[®] sur la plateforme de commande et de traçabilité, ou en cas d'indisponibilité de la plateforme transmettre les informations de réception à l'adresse franceqa.celltherapy@novartis.com.

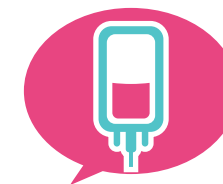
- Suivez les procédures opératoires standards pour vous assurer que KYMRIA[®] est conservé à une température inférieure à -120 °C.

5 ✓ Connectez-vous à la plateforme de commande et traçabilité Novartis et documentez la réception de KYMRIA[®]. En cas d'incident reporté, notre équipe Assurance Qualité vous contactera dans les meilleurs délais.

6 ✓ Transférez KYMRIA[®] au niveau du lieu de conservation du produit dans le centre hospitalier.

- Conservez et transportez KYMRIA[®] sous forme congelée à une température inférieure à -120 °C. par ex. dans un conteneur pour conservation cryogénique, saturé en azote. S'assurer que la ou les poches pour perfusion de KYMRIA[®] sont stockées dans un emballage de protection qui a été validé pour votre cuve cryogénique en suivant les procédures institutionnelles afin d'éviter tout risque quant à l'intégrité de la poche.

7 ✓ Le Dry Shipper sera récupéré le jour ouvrable suivant. Si des dispositions de récupération différentes sont nécessaires, veuillez contacter le centre de service de Novartis au +800 100 10 100.



En cas de questions, veuillez contacter votre Responsable des Opérations de Thérapie Cellulaire (CTOM) ou le centre de service de Novartis au : + 800 100 10 100. Veuillez-vous référer à l'information produit complète de KYMRIA[®].

Notes

[illegible][illegible]

