

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr KYMRIAHC

Tisagenlecleucel

Suspension de cellules en sac pour perfusion intraveineuse contenant
2,0 x 10⁶ à 6,0 x 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables

Standard Novartis

Antinéoplasique et immunomodulateur

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
5 septembre 2018

Numéros de contrôle de la présentation : 213698 et 213547

KYMRIAHC est une marque de commerce.

Version Novartis : 20 février 2019

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 DESCRIPTION	9
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
8.1 Populations particulières.....	16
8.1.1 Femmes enceintes	16
8.1.2 Allaitement.....	16
8.1.3 Enfants (< 18 ans)	16
8.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	17
8.1.5 Insuffisance hépatique et rénale	17
9 EFFETS INDÉSIRABLES	17
9.1 Aperçu des effets indésirables	17
9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	18
9.3 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	27
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	28
10.1 Aperçu.....	28
10.2 Interactions médicament-médicament	28
10.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire	29
11 MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
11.1 Mode d'action	29
11.2 Pharmacodynamie.....	29
11.3 Pharmacocinétique.....	29
12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	32
12.1 Incompatibilités.....	32
12.2 Précautions particulières de conservation	32

12.3	Précautions particulières d' élimination	32
13	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
15	ESSAIS CLINIQUES.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KYMRIAH^{MC} (tisagenlecleucel) est un traitement immunocellulaire par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigé contre l'antigène CD19 indiqué pour :

- Le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus.
- Le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire .

1.1 Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez des enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB : Aucune étude formelle du LDGCB n'a été menée chez des patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'innocuité et l'efficacité de KYMRIAH dans cette population n'ont pas été établies (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2 CONTRE-INDICATIONS

KYMRIAH est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au tisagenlecleucel ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du produit, y compris le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le dextran 40. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est un effet indésirable menaçant le pronostic vital et qui est courant chez les patients recevant le tisagenlecleucel en perfusion. Il faut surveiller les signes de SRC après le traitement par le tisagenlecleucel. Prodiger les soins de soutien qui s'imposent (voir la section Description de certains effets indésirables et la section Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Syndrome de relargage de cytokines).

Des effets neurotoxiques, qui peuvent être graves ou menacer le pronostic vital, peuvent survenir après le traitement par le tisagenlecleucel, entre autres en même temps qu'un SRC. Il faut surveiller l'apparition de manifestations neurologiques après le traitement par le tisagenlecleucel. Prodiger les soins de soutien qui s'imposent.

Le tisagenlecleucel doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Réservé à un usage autologue – vérifier l'identité du patient juste avant la perfusion**
- **Pour l'administration intraveineuse seulement. Ne pas utiliser de filtre de leucoréduction.**
- **Traitement unique**
- **Veiller à ce que 4 doses de tocilizumab soient disponibles avant la perfusion**

Traitement de conditionnement préalable (lymphodéplétion)

Il est recommandé d'administrer une chimiothérapie visant la lymphodéplétion avant la perfusion de KYMRIA^{MC}, à moins que la numération des leucocytes se situe à ≤ 1000 cellules/microlitre dans la semaine qui précède la perfusion de KYMRIA^{MC}. Il est recommandé d'effectuer la perfusion de KYMRIA^{MC} de 2 à 14 jours après la lymphodéplétion. Si plus de 4 semaines s'écoulent entre la fin de la lymphodéplétion et la perfusion de KYMRIA^{MC} et que la numération des leucocytes est > 1000 cellules/microlitre, le patient doit subir une nouvelle lymphodéplétion avant de recevoir KYMRIA^{MC}.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (de 3 à 25 ans)

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

- Fludarabine (30 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse pendant 4 jours) et cyclophosphamide (500 mg/m^2 par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours à partir de la première dose de fludarabine).

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé :

- Cytarabine (500 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours) et étoposide (150 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours à partir de la première dose de cytarabine).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

- Fludarabine (25 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours à partir de la première dose de fludarabine).

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé au lieu de la fludarabine et du cyclophosphamide :

- Bendamustine (90 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours).

Surveillance de l'innocuité avant la perfusion

En raison des risques associés au traitement par KYMRIA[®], la perfusion doit être suspendue jusqu'à la résolution des situations ci-dessous. (Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.)

- Effets indésirables graves non résorbés (en particulier les réactions pulmonaires et cardiaques ou l'hypotension) découlant de chimiothérapies antérieures
- Infection évolutive non maîtrisée
- Réaction du greffon contre l'hôte évolutive chronique
- Aggravation clinique significative de la charge leucémique ou lymphomateuse à la suite de la lymphodéplétion
- L'expérience acquise avec KYMRIA[®] chez les patients atteints d'une leucémie du SNC évolutive ou d'un lymphome du SNC évolutif est limitée. Par conséquent, le rapport risques:bienfaits de KYMRIA[®] n'a pas été établi dans ces populations.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

KYMRIA[®] est un traitement à dose unique qui s'administre en une seule fois.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (de 3 à 25 ans)

- Patients pesant ≤ 50 kg : de 0,2 à 5,0 × 10⁶ lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*) viables/kg de poids corporel.
- Patients pesant > 50 kg : de 0,1 à 2,5 × 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

- De 0,6 à 6,0 × 10⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'efficacité et l'innocuité de KYMRIA[®] n'ont pas été établies dans cette population (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.3 Administration

Précautions à prendre avant l'administration de KYMRIA[®]

KYMRIA[®] contient des cellules humaines génétiquement modifiées. Les lignes directrices locales de biosécurité portant sur la manipulation et l'élimination de tels produits doivent être respectées (voir la section **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION – Précautions particulières de conservation**).

KYMRIA[®] est fabriqué à partir de sang autologue prélevé par leucaphérèse chez le patient. Il existe un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de la santé qui manipulent KYMRIA[®] et le matériel de leucaphérèse du patient. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent prendre les précautions appropriées lors de la manipulation du matériel de leucaphérèse ou de KYMRIA[®] de façon à éviter la transmission de maladies infectieuses.

Le matériel de leucaphérèse des patients ayant obtenu un résultat positif aux tests de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite C (VHC), ou au virus de l'hépatite B (VHB) et dont la maladie est active, ne sera pas accepté aux fins de la fabrication de KYMRIA[®] (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Du tocilizumab et le matériel d'urgence doivent être accessibles avant la perfusion et durant la période de rétablissement.

Prémédication

Afin de réduire au minimum le risque de réactions aiguës liées à la perfusion, il est recommandé d'administrer une prémédication composée d'acétaminophène/paracétamol et de diphenhydramine ou d'un autre antihistaminique H₁ dans les 30 à 60 minutes précédant la perfusion de KYMRIA[®]. Il faut éviter l'utilisation de corticostéroïdes en tout temps, sauf en cas d'urgence menaçant le pronostic vital (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Préparation de la perfusion

Confirmation de l'identité du patient : Avant la perfusion de KYMRIA^H, il faut vérifier que l'identité du patient correspond aux éléments d'identification qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion de KYMRIA^H.

Inspection et décongélation du ou des sacs de cryopréservation : Il faut coordonner la décongélation de KYMRIA^H avec le moment de sa perfusion. Ainsi, on doit confirmer à l'avance à quel moment la perfusion sera effectuée, et ajuster l'heure du début de la décongélation de sorte que KYMRIA^H soit prêt à être perfusé dès que le receveur le sera. Une fois KYMRIA^H décongelé et à la température ambiante, il doit être perfusé dans les 30 minutes (incluant toute période d'interruption durant la perfusion), de façon à maintenir la viabilité maximale du produit.

Le sac de cryopréservation doit être placé à l'intérieur d'un second sac stérile, au cas où il fuirait et pour protéger les ports de toute contamination. Avant la décongélation, le sac doit faire l'objet d'un examen visant à déceler la présence de déchirures ou de fissures. KYMRIA^H doit être décongelé à 37 °C en le plongeant dans un bain d'eau ou à l'aide d'une méthode de décongélation à sec, jusqu'à ce qu'aucune glace ne soit visible dans le sac pour perfusion. Le sac doit être immédiatement retiré de l'appareil de décongélation, et il faut éviter qu'il demeure à 37 °C après la décongélation; il doit être conservé à la température ambiante. Si plus d'un sac a été reçu pour le traitement, les autres sacs ne doivent pas être décongelés avant que le contenu du premier ait été perfusé.

Si le sac de KYMRIA^H semble être endommagé ou avoir une fuite, il ne faut pas procéder à la perfusion, et le sac et son contenu doivent être éliminés conformément aux procédures locales de biosécurité. Il faut ensuite communiquer avec Novartis par téléphone au 1-833-395-2278.

Administration

La perfusion intraveineuse de KYMRIA^H doit être réalisée par des professionnels de la santé qui ont de l'expérience auprès des patients immunodéprimés et qui sont formés dans l'administration de KYMRIA^H et la prise en charge des patients traités par KYMRIA^H.

Le produit cellulaire KYMRIA^H ne doit pas être manipulé. Par exemple, KYMRIA^H ne doit pas être lavé (centrifugé et remis en suspension dans un nouveau milieu) avant sa perfusion. Tout le contenu du sac pour perfusion doit être administré.

KYMRIA^H est réservé à un usage autologue. L'identité du patient doit correspondre aux éléments d'identification qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion. KYMRIA^H doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse exempte de latex. Ne pas utiliser de filtre de leucoréduction. La perfusion doit être effectuée à raison de 10 à 20 mL par minute, par gravité, et ajustée au besoin pour les enfants plus petits et les volumes plus faibles. Un soluté physiologique stérile doit être utilisé pour préparer la tubulure avant la perfusion et pour la rincer après celle-ci. Lorsque le volume complet de KYMRIA^H a été perfusé, le sac de KYMRIA^H doit être rincé au moyen de 10 à 30 mL de soluté physiologique en effectuant une purge rétrograde, pour assurer la perfusion du plus grand nombre de cellules possible.

4.4 Dose oubliée

Sans objet

5 SURDOSAGE

Sans objet

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 6-1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Suspension de cellules pour perfusion dans un ou plusieurs sacs. De $2,0 \times 10^6$ à $6,0 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables, en suspension dans un ou plusieurs sacs pour perfusion propres au patient. Le volume contenu dans le sac pour perfusion varie de 10 mL à 50 mL.	Albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4).

7 DESCRIPTION

KYMRIAH est un traitement immunocellulaire renfermant du tisagenlecleucel, soit des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dirigé contre l'antigène CD19.

Apparence : suspension de cellules incolore ou jaunâtre.

KYMRIAH est fabriqué à partir de sang autologue prélevé par leucaphérèse chez le patient. Il existe un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de la santé qui manipulent KYMRIAH et le matériel de leucaphérèse du patient. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent prendre les précautions appropriées lors de la manipulation du matériel de leucaphérèse ou de KYMRIAH de façon à éviter la transmission de maladies infectieuses (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patients traités par KYMRIAH ne doivent pas faire de dons de sang, d'organes, de tissus, ni de cellules aux fins d'une greffe.

Le traitement ne doit être administré que dans un établissement de traitement dont le personnel est pleinement qualifié et qui est agréé pour la prise en charge des patients recevant KYMRIAH par perfusion. Le personnel pleinement qualifié administrera KYMRIAH en prenant les précautions qui s'imposent chez les patients immunodéprimés. Du matériel d'urgence doit être accessible avant la perfusion et durant la période de rétablissement. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les lignes directrices locales sur les soins de soutien aux patients immunodéprimés recevant une chimiothérapie doivent être suivies, y compris pour la prise en charge des infections.

Cancers secondaires

Les patients traités par KYMRIA[®] sont à risque de cancers secondaires ou de récurrence de leur cancer. Il faudra les surveiller pour le reste de leur vie pour détecter la présence de cancers secondaires. Le cas échéant, il faut communiquer avec la société pour obtenir des instructions concernant les échantillons du patient à prélever aux fins d'analyse.

Renseignements pour les patients sur le médicament

Avant la perfusion, le patient doit lire l'information fournie dans les Renseignements destinés aux patients. Il doit notamment savoir reconnaître les symptômes de manifestations neurologiques et du syndrome de relargage de cytokines (SRC), afin de pouvoir informer immédiatement son médecin de leur survenue, le cas échéant, après la perfusion de KYMRIA[®]. Il faut également dire au patient qu'il doit demeurer à moins de 2 heures de route de l'endroit où il a reçu KYMRIA[®] pendant 3 à 4 semaines.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison de la survenue possible de manifestations neurologiques, y compris une altération de l'état mental ou des convulsions, le patient qui reçoit KYMRIA[®] est exposé à un risque d'altération de la conscience ou de diminution du niveau de conscience ou de la coordination dans les 8 semaines qui suivent la perfusion. Il faut conseiller au patient de s'abstenir de conduire un véhicule ou de s'adonner à des activités potentiellement dangereuses, telles que le maniement de machinerie lourde ou de machines potentiellement dangereuses, au cours de cette période.

Système endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois graves, ont été observés chez des patients ayant reçu KYMRIA[®]. Afin de réduire au minimum le risque de syndrome de lyse tumorale, les patients qui présentent un taux élevé d'acide urique ou une charge tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou un autre agent prophylactique, avant la perfusion de KYMRIA[®]. Les signes et les symptômes du syndrome de lyse tumorale ainsi que les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire, notamment l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, l'insuffisance rénale aiguë et la hausse de la lactate déshydrogénase (LDH), doivent être surveillés et pris en charge conformément aux lignes directrices standard.

Système immunitaire

Syndrome de relargage de cytokines

Des cas de syndrome de relargage de cytokines (SRC), dont certains ont menacé le pronostic vital, ont été observés après la perfusion de KYMRIA[®]. Dans presque tous les cas, le SRC est survenu de 1 à 10 jours (intervalle médian : 3 jours) après la perfusion de KYMRIA[®] chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, et de 1 à 9 jours (intervalle médian : 3 jours) après la perfusion de KYMRIA[®] chez adultes atteints de LDGCB. Le délai médian de résolution du SRC était de 8 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B et de 7 jours chez ceux atteints de LDGCB. Les symptômes du SRC peuvent comprendre : forte fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, éruption cutanée, anorexie,

fatigue, céphalées, hypotension, encéphalopathie, dyspnée, tachypnée et hypoxie. D'autres effets indésirables touchant des organes, incluant l'insuffisance cardiaque transitoire et l'arythmie, l'insuffisance rénale, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST), la hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et la hausse du taux de bilirubine, ont été observés. Dans certains cas, une coagulation intravasculaire disséminée (CID) accompagnée d'un faible taux de fibrinogène, un syndrome de fuite capillaire (SFC) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM) ont été rapportés en contexte de SRC. Il convient de surveiller étroitement les patients afin de pouvoir déceler tout signe, symptôme ou anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire associés à ces manifestations, y compris la fièvre, comme il est décrit ci-dessus. Pour l'apparition des manifestations neurologiques, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Manifestations neurologiques** ci-dessous.

Prise en charge du syndrome de relargage de cytokines associé à KYMRIAH

La prise en charge du SRC est fondée sur le tableau clinique et l'algorithme de prise en charge du SRC présenté au Tableau 8-1. Des traitements à base d'agents anti-IL-6, tels que le tocilizumab, ont été administrés dans des cas de SRC modéré ou grave associé à KYMRIAH. Ces traitements doivent se trouver sur place avant le début de la perfusion et être prêts à être administrés. En cas d'urgence menaçant le pronostic vital, des corticostéroïdes peuvent être administrés. L'utilisation d'antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas recommandée pour la prise en charge du SRC associé à KYMRIAH.

Tableau 8-1 Algorithme de prise en charge du SRC

Prétraitement	Acétaminophène/paracétamol et diphenhydramine/antihistaminique H ₁ et prophylaxie contre les complications du syndrome de lyse tumorale, au besoin
<i>Perfusion de KYMRIAH</i>	
Prodrome : faible fièvre, fatigue, anorexie (de quelques heures à quelques jours)	
Prise en charge du prodrome	Observation; exclusion d'une infection (cultures de surveillance) et du syndrome de lyse tumorale Antibiotiques selon les lignes directrices locales (neutropénie fébrile) Soutien symptomatique
Progression des symptômes : forte fièvre, hypoxie, hypotension légère	
Prise en charge de 1 ^{re} intention	Oxygène, liquides, traitement vasopresseur de soutien, antipyrétiques Surveillance/prise en charge des complications du syndrome de lyse tumorale
Poursuite de la progression des symptômes (au moins un des symptômes suivants) :	
<ul style="list-style-type: none"> - Instabilité hémodynamique, malgré l'administration intraveineuse de liquides et le traitement vasopresseur de soutien. (Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque d'importance clinique doivent être pris en charge selon les normes de soins intensifs, et des examens tels que l'échocardiographie devraient être envisagés.) - Aggravation de la détresse respiratoire, notamment : infiltrats pulmonaires, besoin accru d'oxygène, y compris l'administration d'oxygène à haut débit et/ou le besoin de ventilation mécanique - Détérioration rapide de l'état clinique 	

Prise en charge de 2 ^e intention	<p>Tocilizumab : perfusion i.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids du patient < 30 kg : 12 mg/kg par voie i.v. administrés sur 1 heure - Poids du patient ≥ 30 kg : 8 mg/kg par voie i.v. administrés sur 1 heure (dose maximale de 800 mg) <p>Soutien hémodynamique et respiratoire</p>
<p>Absence d'amélioration de l'état clinique : En cas d'absence d'amélioration de l'état clinique malgré la prise en charge antérieure, la séquence de prise en charge suivante est recommandée. En tout temps, offrir un soutien hémodynamique et respiratoire et envisager les autres diagnostics qui pourraient avoir causé la détérioration de l'état clinique (p. ex., syndrome de lyse tumorale, septicémie, insuffisance surrénalienne).</p>	
Prise en charge de 3 ^e intention	<p>Si aucune amélioration n'est observée dans les 12 à 18 heures suivant l'administration de la 1^{re} dose de tocilizumab, envisager l'administration de corticostéroïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose initiale de 2 mg/kg de méthylprednisolone, puis 2 mg/kg par jour <p>Planifier une réduction graduelle rapide de la dose après la normalisation de l'état hémodynamique seulement. Comme la diminution graduelle de la dose de corticostéroïdes s'effectue rapidement, surveiller l'apparition d'une insuffisance surrénalienne et le besoin d'un traitement de substitution de l'hydrocortisone.</p> <p>En l'absence de réponse aux corticostéroïdes dans les 24 heures suivantes, envisager l'administration d'une 2^e dose de tocilizumab (posologie ci-dessus).</p>
Prise en charge de 4 ^e intention	<p>En l'absence de réponse aux corticostéroïdes et à la 2^e dose de tocilizumab dans les 24 heures suivantes, ou en cas de détérioration de l'état clinique, envisager l'administration d'une 3^e dose de tocilizumab ou mettre en œuvre d'autres mesures visant le traitement du SRC.</p>
Prise en charge de 5 ^e intention	<p>En présence d'un SRC persistant malgré le traitement antérieur, envisager l'administration de traitements inhibiteurs des lymphocytes T tels que le cyclophosphamide, la globuline antithymocyte ou l'alemtuzumab.</p>

Les facteurs de risque de SRC grave chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B sont : charge tumorale élevée avant la perfusion, charge tumorale non maîtrisée ou accélération de la croissance tumorale suivant la chimiothérapie de lymphodéplétion, infection évolutive et apparition d'une fièvre ou d'un SRC peu après la perfusion de KYMRIA[®]. Les facteurs de risque d'apparition d'un SRC grave chez les patients adultes atteints de LDGCB demeurent inconnus à ce jour.

Avant l'administration de KYMRIA[®] chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, il faut tenter de réduire et de maîtriser la charge tumorale.

Pour toutes les indications, des mesures tant prophylactiques que thérapeutiques appropriées doivent être prises contre les infections, et il faut s'assurer que toute infection existante s'est résorbée. Des infections peuvent aussi survenir durant le SRC, augmentant ainsi le risque de manifestation mortelle. Dans ce contexte, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés plus fréquemment, conformément aux normes de soins locales, ce qui comprend la prise en charge par l'administration d'un cryoprécipité ou d'un concentré de fibrinogène. En outre, une coagulopathie d'importance clinique est souvent observée en présence d'un SRC modéré à grave (grades 3 et 4) et elle peut persister même si le SRC commence à se résorber sur le plan clinique.

Infections et neutropénie fébrile

Les patients qui présentent une infection évolutive non maîtrisée ne doivent pas entreprendre le traitement par KYMRIA^{HC} avant que l'infection soit résolue. Une prophylaxie anti-infectieuse suivant les lignes directrices habituelles et fondée sur le degré d'immunosuppression antérieur doit être administrée avant la perfusion de KYMRIA^{HC}.

Il est connu que les patients qui participent aux études sur le tisagenlecleucel ont un risque plus élevé d'infection au moment de l'inscription ainsi qu'un risque plus élevé d'affections intercurrentes en raison de la neutropénie, de l'immunodépression, de la chimiothérapie de lymphodéplétion et d'un déficit en lymphocytes B dû à l'action directe du tisagenlecleucel perfusé. Une neutropénie prolongée (de grade 3 ou 4 qui n'est pas résolue après 28 jours) joue un rôle important dans le risque d'infections après la perfusion du tisagenlecleucel (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital et mortelles, sont survenues après la perfusion de KYMRIA^{HC}. Il convient de surveiller les patients afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme d'infection et les traiter de façon appropriée. Au besoin, des antibiotiques prophylactiques doivent être administrés, et le patient doit faire l'objet d'épreuves de surveillance des infections avant et durant le traitement par KYMRIA^{HC}. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et la prise en charge du SRC concomitant.

Une neutropénie fébrile a été observée à la suite de la perfusion de KYMRIA^{HC}, parfois en concomitance avec le SRC. En présence d'une neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge de façon appropriée au moyen d'antibiotiques à large spectre, de liquides et de soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Chez les patients qui présentent une rémission complète après l'administration de KYMRIA^{HC}, les faibles taux d'immunoglobulines qui en résultent peuvent augmenter le risque d'infection. Chez les patients dont les taux d'immunoglobulines sont faibles, des mesures préventives telles que le traitement de substitution aux immunoglobulines et une attention portée rapidement aux signes et aux symptômes d'infection doivent être mises en œuvre, en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices habituelles.

Cytopénies prolongées

Il se peut que le patient continue de présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après l'administration de KYMRIA^{HC}, et celle-ci doit être prise en charge conformément aux lignes directrices habituelles. Chez la majorité des patients qui présentaient une cytopénie au 28^e jour suivant le traitement par KYMRIA^{HC}, celle-ci s'est atténuée pour atteindre le grade 2 ou moins dans les 3 mois qui ont suivi le traitement. La neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Il n'est pas recommandé d'administrer des facteurs de croissance myéloïde au cours des 4 semaines suivant la perfusion de KYMRIA^{HC} ni avant que le syndrome de relargage de cytokines se soit résorbé.

La gravité et la durée de la cytopénie peuvent également être influencées par l'administration de chimiothérapies et de radiothérapies antérieures et leur intensité, de même que par les antécédents de cytopénies chroniques et la dépression médullaire.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie (IgG) et une agammaglobulinémie (IgG) peuvent survenir chez les patients qui présentent une rémission complète à la suite de la perfusion de KYMRIA^{HC}. Il convient de surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par KYMRIA^{HC} et de les prendre en charge au moyen de mesures préventives des infections, d'une prophylaxie antibiotique et d'un

traitement substitutif aux immunoglobulines, en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices habituelles.

Vaccins vivants

Aucune étude n'a été menée en vue de déterminer l'innocuité d'une immunisation au moyen de vaccins à virus vivants durant ou après le traitement par KYMRIA[®]. L'administration de vaccins à virus vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par KYMRIA[®] et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par KYMRIA[®].

Traitement immunosuppresseur concomitant

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses ayant un lien avec KYMRIA[®] n'a été menée. Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs; on ignore toutefois si KYMRIA[®] conserve les propriétés des lymphocytes T naturels. Les agents immunosuppresseurs, y compris, sans toutefois s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la mTOR, peuvent s'avérer lymphotoxiques, et leur administration doit être évitée à la suite de la perfusion de KYMRIA[®], sauf en cas d'urgence menaçant le pronostic vital.

Patients ayant subi une allogreffe de moelle osseuse

Il est déconseillé d'administrer KYMRIA[®] dans les 6 mois qui suivent une allogreffe de cellules souches, en raison du risque d'aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte attribuable à KYMRIA[®].

VIH, hépatite B, hépatite C et réactivation virale

Il n'existe aucune donnée appuyant l'innocuité de KYMRIA[®] chez les patients infectés par le VIH et les virus des hépatites B et C.

Il n'est pas recommandé que les patients reçoivent KYMRIA[®] s'ils souffrent d'une hépatite virale car KYMRIA[®] peut augmenter le risque de réactivation virale.

L'administration de KYMRIA[®] chez les patients porteurs du VIH n'est pas recommandée en raison des effets possibles sur la perte de suppression du VIH et le risque théorique de recombinaison.

Réactivation virale

Une réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), qui dans certains cas a entraîné une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut survenir chez les patients traités par des produits médicaux ciblant les lymphocytes B comme KYMRIA[®].

À ce jour, KYMRIA[®] n'a jamais été fabriqué pour des patients dont les résultats aux tests de dépistage du VHB, du VHC ou du VIH étaient positifs.

Le dépistage des infections par le VHB, le VHC et le VIH doit être effectué conformément aux lignes directrices cliniques avant le prélèvement des cellules qui serviront à la fabrication de KYMRIA[®].

Traitement anti-CD19 antérieur

L'expérience clinique de l'emploi de KYMRIA[®] chez des patients ayant déjà été exposés à un traitement anti-CD19 est limitée. KYMRIA[®] n'est pas recommandé chez un patient ayant fait une récurrence se manifestant par une leucémie CD19-négative après un traitement anti-CD19.

Interférence avec les épreuves sérologiques

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer KYMRIA^{MC} et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif. Le dosage ELISA ou le test de transfert de type western visant la recherche d'anticorps contre le VIH devraient plutôt être utilisés après l'administration de KYMRIA^{MC} en raison de leur spécificité pour l'infection par le VIH (voir la section **Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire**).

Neurologique

Des effets neurotoxiques, plus particulièrement des signes et symptômes d'encéphalopathie et/ou de délire non associés à une infection ou de SRC, peuvent survenir lors de l'administration de KYMRIA^{MC} et ceux-ci peuvent être graves ou menacer le pronostic vital. En majorité, les effets neurotoxiques étaient transitoires et sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA^{MC}. Les manifestations neurologiques les plus courantes étaient l'encéphalopathie, les céphalées, le délire, l'anxiété, les étourdissements et les tremblements. Les autres manifestations neurologiques observées comprennent : perturbations de la conscience, désorientation, confusion, agitation, convulsions, mutisme et aphasie. Le SRC lié à KYMRIA^{MC} peut être associé à des effets neurotoxiques. L'apparition des effets neurotoxiques peut être concomitante au SRC ou encore se produire après sa disparition ou en l'absence de celui-ci (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Manifestations neurologiques**).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des manifestations neurologiques, avant et après la résolution du SRC. Des soins de soutien doivent être prodigués pour prendre en charge les effets neurotoxiques associés à KYMRIA^{MC}, et la réalisation d'épreuves diagnostiques doit être envisagée de façon à écarter d'autres causes possibles de ces symptômes.

Santé sexuelle

Reproduction

Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de KYMRIA^{MC}.

Les hommes qui ont reçu KYMRIA^{MC} et ont une vie sexuelle active doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte.

Si l'un ou l'autre des partenaires a reçu KYMRIA^{MC}, une discussion sur la grossesse avec le médecin traitant s'impose.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'effet de KYMRIA^{MC} sur la fertilité.

Risques pour le fœtus

Il existe un risque de toxicité fœtale avec KYMRIA^{MC}. On ignore si l'administration de KYMRIA^{MC} pose un risque pour la femme enceinte ou le fœtus, mais on sait que les cellules qui constituent KYMRIA^{MC} peuvent atteindre le fœtus. Cette transmission peut causer une toxicité fœtale, notamment une lymphocytopénie intéressant les lymphocytes B. L'administration de KYMRIA^{MC} n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte, et la grossesse suivant le traitement par KYMRIA^{MC} doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut informer les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer du risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

Consulter les renseignements thérapeutiques relatifs à la chimiothérapie de lymphodéplétion pour plus d'information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent ce type de chimiothérapie.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

KYMRIAH n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de KYMRIAH chez la femme enceinte. Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal dans le but d'évaluer si l'administration de KYMRIAH à une femme enceinte peut nuire au fœtus.

On ignore si KYMRIAH peut être transféré au fœtus. Selon le mode d'action de KYMRIAH, une hypogammaglobulinémie peut apparaître chez les femmes enceintes qui le reçoivent et, si les cellules transduites traversent le placenta, elles pourraient causer une toxicité fœtale comprenant une lymphocytopenie touchant les lymphocytes B. De même, il importe d'évaluer la présence d'une hypogammaglobulinémie en mesurant les taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés de mères traitées par KYMRIAH.

Considérations cliniques

Si une patiente prévoit devenir enceinte après avoir reçu KYMRIAH, elle doit être informée par le médecin traitant des risques auxquels elle et le fœtus pourraient être exposés en raison de ce traitement.

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent faire un test de grossesse avant le début du traitement par KYMRIAH.

8.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de KYMRIAH dans le lait humain, ni sur les effets du médicament chez l'enfant allaité et sur la production de lait. Les risques pour le nourrisson ne peuvent être exclus. Les femmes qui allaitent doivent être informées des risques auxquels pourrait être exposé le nourrisson.

L'allaitement à la suite de l'administration de KYMRIAH doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

8.1.3 Enfants (< 18 ans)

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

8.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'efficacité et l'innocuité de KYMRIAH n'ont pas été établies dans cette population (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

LDGCB : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

8.1.5 Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude n'a été réalisée auprès de patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Populations particulières**).

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles à la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et à l'approximation des taux.

Enfants et jeunes adultes (âgés de 3 à 25 ans) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 104 enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire au cours de deux études multicentriques, c'est-à-dire l'étude clinique déterminante en cours CCTL019B2202 (B2202, ELIANA; N = 75) et l'étude clinique complémentaire CCTL019B2205J (B2205J; N = 29).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 40 %) durant les 8 semaines suivant la perfusion étaient le syndrome de relargage de cytokines (81 %), les infections (67 %), l'hypogammaglobulinémie (45 %), la pyrexie (41 %) et la diminution de l'appétit (40 %).

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient la baisse du taux de leucocytes (100 %), la baisse du taux d'hémoglobine (100 %), la baisse du taux de neutrophiles (98 %), la baisse du taux de lymphocytes (98 %) et la baisse du taux de plaquettes (95 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 87 % des patients.

L'effet indésirable non hématologique de grade 3 et de grade 4 le plus fréquent (> 40 %) était le SRC (44 %).

Les anomalies aux épreuves hématologiques de laboratoire de grade 3 et de grade 4 les plus fréquentes (> 40 %) étaient la baisse du taux de leucocytes (96 %), la baisse du taux de neutrophiles (96 %), la baisse du taux de lymphocytes (93 %), la baisse du taux de plaquettes (77 %) et la baisse du taux d'hémoglobine (50 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion (83 % des patients) qu'après plus de 8 semaines suivant la perfusion (46 % des patients).

Sept décès non liés à l'évolution de la maladie sont survenus à la suite de la perfusion de KYMRIAH, dont 2 se sont produits dans les 30 jours suivant la perfusion. Les causes des décès étaient les suivantes : AVC embolique lié à une mucormycose (1), hémorragie cérébrale (1), infections (3; encéphalite, infection bactérienne des voies respiratoires inférieures et mycose), maladie hépatobiliaire (1) et cause inconnue (1).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire

Les effets indésirables décrits dans la présente section ont été observés chez 106 patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire ayant reçu une perfusion de KYMRIAH au cours d'une étude multicentrique internationale, c'est-à-dire l'étude clinique déterminante en cours CTL019C2201 (C2201, JULIET).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (> 20 %) étaient le SRC (58 %), les infections par des agents pathogènes non précisés (42 %), la pyrexie (34 %), la diarrhée (31 %), les nausées (27 %), l'hypotension (26 %), la fatigue (26 %), l'œdème (23 %) et les céphalées (21 %).

Les anomalies aux épreuves hématologiques de laboratoire les plus fréquentes étaient la baisse du taux de lymphocytes (100 %), la baisse du taux d'hémoglobine (99 %), la baisse du taux de leucocytes (98 %), la baisse du taux de neutrophiles (97 %) et la baisse du taux de plaquettes (93 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 90 % des patients.

Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 et de grade 4 les plus fréquents étaient les infections (32 %) et le SRC (23 %).

Les anomalies aux épreuves hématologiques de laboratoire de grade 3 et de grade 4 les plus fréquentes (> 40 %) étaient la baisse du taux de lymphocytes (94 %), la baisse du taux de neutrophiles (81 %), la baisse du taux de leucocytes (77 %), la baisse du taux d'hémoglobine (58 %) et la baisse du taux de plaquettes (54 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion (86 % des patients) qu'après plus de 8 semaines suivant la perfusion (47 % des patients).

9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles à la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et à l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenus durant les essais cliniques (Tableau 9-1 et Tableau 9-2) sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système et classe d'organes. Ainsi, au sein de chaque catégorie, les manifestations apparaissent par ordre de fréquence, de la plus à la moins fréquente. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence obéissent à la convention CIOMS III et se déclinent comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire (≥ 3 à 25 ans)

Tableau 9-1 LAL à cellules B : Effets indésirables médicamenteux survenus chez $\geq 10\%$ des sujets au cours des études cliniques¹

Effets indésirables	B2202 + B2205J (N = 104)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles du sang et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	36	34	2
Troubles cardiaques			
Tachycardie ^{a)}	30	4	1
Troubles gastro-intestinaux			
Vomissements	36	3	0
Nausées	31	7	0
Diarrhée	28	2	0
Constipation	17	0	0
Douleur abdominale ^{b)}	22	3	0
Troubles généraux et touchant le point d'administration			
Pyrexie	41	10	3
Fatigue ^{c)}	24	1	0
Œdème ^{d)}	13	0	0
Frissons	13	0	0
Douleur ^{e)}	19	3	0
Troubles du système immunitaire			
Syndrome de relargage de cytokines	81	20	24
Hypogammaglobulinémie ^{f)}	45	7	0
Infections et infestations^{g)}			
Infections – agent pathogène non précisé	48	13	8
Troubles infectieux viraux	33	14	1
Troubles infectieux bactériens	25	13	1
Troubles infectieux fongiques	13	4	3
Épreuves de laboratoire			
Augmentation du rapport international normalisé	15	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Baisse de l'appétit	40	19	1

Effets indésirables	B2202 + B2205J (N = 104)		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%
Hypocalcémie	16	6	0
Hypoalbuminémie	13	1	0
Surcharge liquidienne	11	5	0
Hyperuricémie	11	1	0
Hyperglycémie	10	6	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Dorsalgie	10	3	0
Myalgie	13	0	0
Arthralgie	11	1	0
Troubles du système nerveux			
Céphalées ^{h)}	35	2	0
Encéphalopathie ⁱ⁾	29	6	1
Troubles psychiatriques			
Délire ^{j)}	16	3	0
Anxiété	15	3	0
Troubles du sommeil ^{k)}	12	0	0
Troubles rénaux et urinaires			
Lésion rénale aiguë ^{l)}	19	3	10
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux ^{m)}	23	0	0
Hypoxie	24	13	7
Dyspnée ⁿ⁾	16	3	11
Œdème pulmonaire	14	8	2
Épistaxis	13	3	1
Épanchement pleural	13	3	1
Tachypnée	10	5	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée ^{o)}	16	1	0
Troubles vasculaires			
Hypotension	31	10	13
Hypertension	18	5	0

La fréquence des effets indésirables du médicament observée est exprimée sous forme de taux d'incidence brut.

Effets indésirables	B2202 + B2205J (N = 104)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %

a) Le terme « tachycardie » englobe la tachycardie sinusale et la tachycardie.

b) Le terme « douleur abdominale » englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

c) Le terme « fatigue » englobe la fatigue et la sensation de malaise.

d) Le terme « œdème » englobe l'œdème facial, l'œdème généralisé, l'œdème localisé et l'œdème périphérique.

e) Le terme « douleur » englobe la douleur et la douleur aux extrémités.

f) Le terme « hypogammaglobulinémie » englobe la baisse du taux d'immunoglobulines, la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines A, la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines G, la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines M, l'immunodéficience, le déficit immunitaire commun variable et l'hypogammaglobulinémie.

g) « Infections et infestations » : regroupement de termes de haut niveau

h) Le terme « céphalées » englobe les céphalées et la migraine.

i) Le terme « encéphalopathie » englobe la diminution de l'état de conscience, les modifications de l'état mental, l'automatisme, les troubles cognitifs, la confusion, les troubles de l'attention, l'encéphalopathie, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, la somnolence et la léthargie.

j) Le terme « délire » englobe l'agitation, le délire, les hallucinations, les hallucinations visuelles, l'irritabilité et la nervosité.

k) Le terme « troubles du sommeil » englobe l'insomnie, les cauchemars et les troubles du sommeil.

l) Le terme « lésion rénale aiguë » englobe les lésions rénales aiguës, l'anurie, l'azotémie, la hausse de la créatininémie, l'insuffisance rénale, le dysfonctionnement des tubules rénaux et la nécrose des tubules rénaux.

m) Le terme « toux » englobe la toux et la toux productive.

n) Le terme « dyspnée » englobe la dyspnée, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.

o) Le terme « éruption cutanée » englobe l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse et l'éruption prurigineuse.

9.2.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 10\%$ au cours des études sur la LAL chez les enfants (études B2201 et B2205J) :

Troubles du système sanguin et lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée, lymphohistiocytose hémophagocytaire, coagulopathie, hypofibrinogénémie de grade 3 et de grade 4 accompagnée d'un SRC de grade 3 et de grade 4, pancytopenie;

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque;

Troubles gastro-intestinaux : hémorragie buccale, distension abdominale, ascite, syndrome du compartiment abdominal;

Troubles généraux et touchant le point d'administration : syndrome de défaillance multiviscérale;

Troubles du système immunitaire : réaction du greffon contre l'hôte;

Épreuves de laboratoire : augmentation du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activée;

Troubles du système nerveux : tremblements, étourdissements, convulsions, trouble de la parole^a, dysfonction motrice^b, hémorragie cérébrale;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, douleur oropharyngée;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, hyperhidrose, pétéchies;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie, syndrome de lyse tumorale;

Troubles vasculaires : syndrome de fuite capillaire, thrombose, bouffées vasomotrices;

Troubles oculaires : déficience visuelle.

^a Le terme « trouble de la parole » englobe l'aphasie et la dysarthrie.

^b Le terme « dysfonction motrice » englobe les spasmes musculaires.

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire

Tableau 9-2 Effets indésirables (fréquence ≥ 10 %) signalés au cours de l'étude déterminante sur le LDGCB récidivant ou réfractaire chez l'adulte¹

Effets indésirables	C2201, N = 106		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles du sang et du système lymphatique			
Neutropénie fébrile	17	14	3
Troubles cardiaques			
Tachycardie ^{a)}	13	5	3
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	31	1	0
Nausées	27	1	0
Constipation	16	1	0
Troubles généraux et touchant le point d'administration			
Pyrexie	34	6	0
Fatigue ^{b)}	26	7	0
Œdème ^{c)}	23	2	0
Douleur ^{d)}	15	3	0
Frissons	13	0	0
Troubles du système immunitaire			
Syndrome de relargage de cytokines	58	15	8
Hypogammaglobulinémie ^{e)}	16	5	0

Effets indésirables	C2201, N = 106		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Infections et infestations			
Infections – agent pathogène non précisé	42	20	5
Épreuves de laboratoire			
Perte de poids	11	3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Baisse de l'appétit	12	4	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Arthralgie	10	0	0
Troubles du système nerveux			
Céphalées ^{f)}	21	0	0
Encéphalopathie ^{g)}	16	8	4
Étourdissements ^{h)}	11	1	0
Troubles rénaux et urinaires			
Lésion rénale aiguë ⁱ⁾	17	3	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux ^{j)}	19	0	0
Dyspnée ^{k)}	18	5	1
Troubles vasculaires			
Hypotension ^{l)}	26	7	2

¹⁾ La fréquence des effets indésirables du médicament observée est exprimée sous forme de taux d'incidence brut.

^{a)} Le terme « tachycardie » englobe la tachycardie et la tachycardie sinusale.

^{b)} Le terme « fatigue » englobe la fatigue et la sensation de malaise.

^{c)} Le terme « œdème » englobe l'œdème facial, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème et l'enflure périphérique.

^{d)} Le terme « douleur » englobe la douleur et les douleurs aux extrémités.

^{e)} Le terme « hypogammaglobulinémie » englobe la baisse du taux sanguin d'immunoglobulines G, l'immunodéficience, le déficit immunitaire commun variable, la baisse du taux d'immunoglobulines et l'hypogammaglobulinémie.

^{f)} Le terme « céphalées » englobe les céphalées et la migraine.

^{g)} Le terme « encéphalopathie » englobe l'encéphalopathie, les troubles cognitifs, la confusion, les troubles de l'attention, la léthargie, les modifications de l'état mental, la somnolence, les troubles de la mémoire, l'encéphalopathie métabolique et les troubles de la pensée.

^{h)} Le terme « étourdissements » englobe les étourdissements, la lipothymie et la syncope.

ⁱ⁾ Le terme « lésion rénale aiguë » englobe les lésions rénales aiguës et l'augmentation des taux sanguins de créatinine.

Effets indésirables	C2201, N = 106		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %

^{j)} Le terme « toux » englobe la toux, la toux productive et le syndrome de toux des voies aériennes supérieures.

^{k)} Le terme « dyspnée » englobe la dyspnée, la dyspnée d'effort, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire.

^{l)} Le terme « hypotension » englobe l'hypotension et l'hypotension orthostatique.

9.2.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (≥ 1 % et < 10 %)

Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 10 % au cours de l'étude C2201 sur le LDGCB :

Troubles du système sanguin et lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée, pancytopenie, histiocytose hémophagocytaire;

Troubles cardiaques : arythmie^a, insuffisance cardiaque;

Troubles oculaires : déficience visuelleⁿ;

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, douleur abdominale^b, incontinence fécale;

Troubles généraux et touchant le point d'administration : asthénie, affection pseudogrippale, syndrome de défaillance multiviscérale;

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie;

Infections et infestations : troubles infectieux fongiques, troubles infectieux viraux et troubles infectieux bactériens;

Épreuves de laboratoire : aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, taux de D-dimère de la fibrine élevé et ferritine sérique augmentée;

Troubles du système immunitaire : immunodéficience;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : surcharge liquidienne, hypocalcémie, hyperglycémie, hypoalbuminémie, syndrome de lyse tumorale;

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : myalgie, dorsalgie;

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique^c, dysfonction motrice^d, trouble de la parole^e, convulsions^f, infarctus cérébral ischémique, tremblements, ataxie, névralgie;

Troubles psychiatriques : anxiété, délire^g, trouble du sommeil^h;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie, douleur oropharyngéeⁱ, épanchement pleural, œdème pulmonaire^j;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée^l, dermatite^m, sueurs nocturnes, pétéchies, hyperhidrose, prurit, érythème;

Troubles vasculaires : thrombose^k, hypertension, syndrome de fuite capillaire.

^a Le terme « arythmie » englobe la fibrillation auriculaire, la tachycardie supraventriculaire et les extrasystoles ventriculaires.

^b Le terme « douleur abdominale » englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

^c Le terme « neuropathie périphérique » englobe la paresthésie, l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la neuropathie sensorielle périphérique et la neuropathie périphérique.

^d Le terme « dysfonction motrice » englobe les spasmes musculaires, les contractions musculaires, la myoclonie et la myopathie.

^e Le terme « trouble de la parole » englobe le trouble de la parole et l'aphasie.

^f Le terme « convulsions » englobe l'épilepsie post-traumatique et l'état de mal épileptique.

^g Le terme « délire » englobe le délire, l'agitation et l'irritabilité.

^h Le terme « troubles du sommeil » englobe les troubles du sommeil, l'insomnie et les cauchemars.

ⁱ Le terme « douleur oropharyngée » englobe la douleur buccale et la douleur oropharyngée.

^j Le terme « œdème pulmonaire » englobe l'œdème pulmonaire aigu et l'œdème pulmonaire.

^k Le terme « thrombose » englobe la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire, la thrombose, la thrombose de la veine cave et la thrombose veineuse.

^l Le terme « éruption cutanée » englobe l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse et l'éruption prurigineuse.

^m Le terme « dermatite » englobe la dermatite, la dermatite acnéiforme et la dermatite de contact.

ⁿ Le terme « déficience visuelle » englobe la vision floue et la déficience visuelle.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans le cadre des études cliniques en cours auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (N = 104), un SRC grave correspondant aux critères du système d'évaluation de Penn relatif au SRC (Porter et coll., 2015) a été signalé chez 81 % des patients (cas de grade 3 ou 4 chez 44 % d'entre eux), le temps médian écoulé avant son apparition étant de 3 jours (min.-max. : 1 à 22); le SRC est apparu après plus de 10 jours chez 3 patients seulement. La durée médiane du SRC était de 8 jours (min.-max. : 1 à 36). Au total, 47 patients ont été admis à l'unité des soins intensifs, 16 patients ont été intubés et 11 patients ont eu besoin de dialyse au cours du SRC.

Dans le cadre de l'étude clinique en cours sur le LDGCB (N = 106), un SRC a été signalé chez 58 % des patients (cas de grade 3 ou 4 chez 23 % d'entre eux), le temps médian écoulé avant son apparition étant de 3 jours (min.-max. : 1 à 51); le SRC est apparu après plus de 10 jours chez 1 patient seulement. La durée médiane du SRC était de 7 jours (min.-max. : 2 à 30). Au total, 25 patients ont été admis à l'unité des soins intensifs, 8 patients ont été intubés et 5 patients ont eu besoin de dialyse au cours du SRC.

Pour la prise en charge du SRC, consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et le Tableau 7-1. Des manifestations neurologiques sont survenues dans le contexte d'un SRC. Elles sont survenues avant l'apparition du SRC, durant celui-ci et peu de temps après sa résolution, et sont rarement réapparues après leur disparition apparente.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile grave (de grade 3 ou 4) a été observée chez 36 % des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B. Consulter la section **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS pour la prise en charge de la neutropénie fébrile avant et après la perfusion de KYMRIA[®].

Les infections sont fréquentes après la perfusion de KYMRIA[®] et sont survenues chez 46/104 (44,2 %) des patients perfusés atteints de LAL réfractaire ou récidivante. Parmi ces patients, 45,7 % ont contracté une infection de grade 3/4 nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse ou une intervention urgente en raison de conséquences mettant la vie en danger dans les 8 premières semaines suivant la perfusion. La fréquence globale était de 67 % (origine : bactérienne 25 %, virale 33 %, non précisée 48 % et fongique 13 %). (Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.) Quarante-quatre pour cent (44 %) des patients ont contracté une infection d'un type quelconque dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®].

Une neutropénie fébrile grave (de grade 3 ou 4) a été observée chez 17 % des patients atteints de LDGCB. Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour la prise en charge de la neutropénie fébrile avant et après la perfusion de KYMRIA[®].

Parmi les patients atteints de LDGCB, le taux d'infection grave (grade 3 ou 4) mortelle ou potentiellement mortelle était de 32 %. La fréquence globale était de 52 % (origine : bactérienne 9 %, virale 9 %, non précisée 42 % et fongique 9 %). (Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.) Trente-quatre pour cent (34 %) des patients ont contracté une infection d'un type quelconque dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®].

Cytopénies hématopoïétiques non résolues au 28^e jour

Les résultats aux épreuves de laboratoire ont révélé la persistance de cytopénies de grades 3 et 4 au-delà du 28^e jour chez des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B : neutropénie (59 %), leucopénie (58 %), lymphopénie (47 %), thrombocytopénie (46 %) et anémie (11 %).

La gravité et la durée de la cytopénie peuvent également être influencées par l'administration de chimiothérapies et de radiothérapies antérieures et leur intensité, de même que par les antécédents de cytopénies chroniques et la dépression médullaire.

Chez les patients adultes atteints de LDGCB, des cytopénies de grades 3 et 4 persistant au-delà du 28^e jour ont été relevées d'après les résultats aux épreuves de laboratoire, et comprenaient la thrombocytopénie (40 %), la lymphopénie (25 %), la neutropénie (25 %), la leucopénie (20 %) et l'anémie (14 %).

La gravité et la durée de la cytopénie peuvent également être influencées par l'administration de chimiothérapies et de radiothérapies antérieures et leur intensité, de même que par les antécédents de cytopénies chroniques et la dépression médullaire.

Manifestations neurologiques

La majorité des manifestations neurologiques étaient transitoires et sont survenues dans les 8 semaines suivant la perfusion.

Des manifestations d'encéphalopathie ou de délire sont apparues chez 38 % des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (11 % étaient de grade 3 ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIA[®]. Les céphalées ont été l'autre manifestation neurologique la plus fréquente (35 % chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B).

Des manifestations neurologiques (tous grades confondus) sont survenues, à un moment quelconque après la perfusion, chez 24,5 % des patients atteints de LDGCB. Des manifestations d'encéphalopathie ou de délire sont apparues chez 21 % des patients (11 % étaient de grade 3

ou 4) dans les 8 semaines suivant la perfusion de KYMRIAH. Les céphalées ont été l'autre manifestation neurologique la plus fréquente (21 % chez les patients atteints de LDGCB).

9.3 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Les anomalies des résultats d'épreuves hématologiques de laboratoire sont présentées au Tableau 9-3.

Tableau 9-3 Anomalies des résultats d'épreuves hématologiques observées après la perfusion de KYMRIAH¹, d'après le système de classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Paramètre de laboratoire	LAL chez les enfants (N = 104)		LDGCB (N = 106)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Baisse du nombre de leucocytes	100	96	98	77
Baisse du taux d'hémoglobine	100	50	99	58
Baisse du nombre de plaquettes	95	77	93	54
Baisse du nombre de neutrophiles	98	96	97	81
Baisse du nombre de lymphocytes	98	93	100	94

1 Seul le grade le plus élevé observé après le début de l'étude a été enregistré pour chaque patient.

Les anomalies biologiques qui se sont aggravées par rapport au départ, passant des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, sont présentées aux Tableaux 9.4 et 9.5.

Tableau 9-4 Aggravation des anomalies biologiques (> 10 %) par rapport au départ, des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, après la perfusion de KYMRIAH chez des enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire (selon les CTCAE)

	LAL chez les enfants (N = 104)
Paramètre de laboratoire	Grades 3 et 4 (%)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	29
Hypokaliémie	27
Hypophosphatémie	16
Hausse de la bilirubinémie	18

Hausse du taux d'alanine aminotransférase	20
---	----

Tableau 9-5 Aggravation des anomalies biologiques (> 10 %) par rapport au départ, des grades 0 à 2 aux grades 3 à 4, après la perfusion de KYMRIA[®] chez des adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (selon les CTCAE)

	LDGCB (N = 106)
Paramètre de laboratoire	Grades 3 et 4 (%)
Hypophosphatémie	21
Hypokaliémie	12

9.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les effets indésirables après la commercialisation.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses avec le tisagenlecleucel n'a été réalisée.

10.2 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses ayant un lien avec KYMRIA[®] n'a été menée.

Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs; on ignore toutefois si KYMRIA[®] conserve les propriétés des lymphocytes T naturels. Les agents immunosuppresseurs, y compris, sans toutefois s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la mTOR, peuvent s'avérer lymphotoxiques, et leur administration doit être évitée à la suite de la perfusion de KYMRIA[®], sauf en cas d'urgence menaçant le pronostic vital.

Aucune étude n'a été menée sur l'immunisation au moyen de vaccins à virus vivants durant ou après le traitement par KYMRIA[®]. L'administration de vaccins à virus vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent l'amorce de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par KYMRIA[®] et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par KYMRIA[®].

Interactions pharmacodynamiques

Il existe un risque d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques entre KYMRIA[®] et les médicaments administrés dans le cadre d'un traitement de conditionnement, par exemple avec le rituximab. Le rituximab et KYMRIA[®] peuvent causer un déficit en lymphocytes B.

10.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Interférence avec les tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) du VIH

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer KYMRIA[®] et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif. Le dosage immunoenzymatique (ELISA) ou le test de transfert de type western visant la recherche d'anticorps contre le VIH devraient plutôt être utilisés après l'administration de KYMRIA[®] en raison de leur spécificité pour l'infection par le VIH.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

KYMRIA[®] est un traitement anticancéreux immunocellulaire autologue qui met en jeu la reprogrammation des lymphocytes T du patient au moyen d'un transgène codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR), de manière à reconnaître et à éliminer les cellules malignes et normales exprimant l'antigène CD19. Le CAR est composé d'un fragment d'anticorps à chaîne unique murin capable de reconnaître CD19, et fusionné aux domaines de signalisation intracellulaire de 4-1BB (CD137) et de CD3 zeta. CD3 zeta joue un rôle essentiel dans le déclenchement de l'activation des lymphocytes T et de l'activité antitumorale, alors que 4-1BB augmente l'expansion et la persistance de KYMRIA[®]. Au moment de la liaison aux cellules exprimant l'antigène CD19, le CAR transmet un signal favorisant l'expansion et l'activation des lymphocytes T, l'élimination des cellules cibles et la persistance de KYMRIA[®].

11.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

KYMRIA[®] est un produit cellulaire qui ne devrait pas allonger l'intervalle QT; aucune étude formelle sur l'intervalle QT n'a donc été réalisée.

11.3 Pharmacocinétique

Paramètres cinétiques cellulaires

Après la perfusion chez des enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire et chez des patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire, le tisagenlecleucel est généralement associé à une expansion initiale rapide suivie d'un lent déclin biexponentiel. Un résumé des paramètres cinétiques cellulaires évalués à partir de l'évolution en fonction du temps des taux de CAR transgénique, mesurés par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) quantitative, après l'administration de tisagenlecleucel chez des patients atteints de LAL à cellules B et de LDGCB est présenté au Tableau 11-1 ci-dessous.

Enfants et jeunes adultes (âgés de 3 à 25 ans) atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire

L'expansion maximale (C_{max}) était environ 2 fois plus élevée chez les patients qui ont présenté une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement incomplet des

numérations sanguines (RCi; n = 79) comparativement aux patients qui n'ont pas répondu au traitement (absence de réponse [AR]; n = 10), d'après la PCR quantitative.

La concentration de tisagenlecleucel dans la moelle osseuse représentait 47,2 % de sa concentration dans le sang périphérique au 28^e jour, puis 68,3 % et 69 % au 3^e et au 6^e mois, respectivement. Le CAR transgénique était détectable dans le liquide céphalorachidien chez les enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B. La présence du transgène a été détectée pendant une période allant jusqu'à 617 jours dans le sang périphérique des patients qui ont répondu au traitement selon les données groupées des études B2202 et B2205J.

Adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

Le tisagenlecleucel a subi une importante expansion après la perfusion.

L'ASC_{0-28 jours} et la C_{max} étaient comparables entre les patients qui ont répondu au traitement (RC et RP) et ceux qui n'y ont pas répondu (maladie stable, progression ou réponse inconnue), d'après la réponse clinique observée au 3^e mois. L'expression du transgène a été détectée pendant une période allant jusqu'à 524 jours chez les patients qui ont répondu et jusqu'à 374 jours chez ceux qui n'ont pas répondu. Les résultats de la mesure de la persistance du transgène doivent être interprétés avec prudence étant donné qu'ils ont été influencés par la durée du suivi. La concentration de KYMRIA^{MC} dans la moelle osseuse représentait près de 70 % de la concentration sanguine au 28^e jour et 50 % au 3^e mois, que les patients aient répondu ou non au traitement. La distribution du tisagenlecleucel dans le SNC chez les patients atteints de LDGCB n'a pas été étudiée.

Tableau 11-1 Paramètres cinétiques cellulaires[#] du tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire et chez les adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire

Paramètre	Statistiques récapitulatives	Enfants atteints de LAL répondant au traitement N = 80	Enfants atteints de LAL ne répondant pas au traitement N = 11	Patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire répondant au traitement RC et RP N = 35	Patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire ne répondant pas au traitement Maladie stable/ Progression/ Réponse inconnue N = 57
C _{max} (copies/μg)	Moyenne géométrique (% CV), n	32 700 (163,4), 79	19 500 (123,7), 10	6210 (226,1), 35	5360 (388,8), 52
T _{max} (jours) [‡]	Médiane [min; max], n	9,83 [0,0111; 27,8], 79	20,0 [0,0278; 62,7], 10	9,83 [5,78;16,8], 35	8,88 [3,04;27,7], 52
ASC _{0-28 jours} (copies/μg*jour)	Moyenne géométrique (% CV), n	300 000 (193,4), 78	210 000 (111,7), 8	64 300 (156,1), 33	69 600 (273,9), 41
ASC _{0-84 jours} (copies/μg*jour)	Moyenne géométrique (% CV), n	463 000 (228,9), 66	652 000 (131,0), 3	100 000 (144,9), 33	128 000 (172,5), 20

$T_{1/2}$ (jours) [§]	Moyenne géométrique (% CV), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3	81,6 (165,2), 25	15,4 (156,0), 34
--------------------------------	-------------------------------	---------------------	--------------------	---------------------	---------------------

N égale le nombre total de patients et n est le nombre de patients ayant des paramètres pharmacocinétiques évaluable.

‡ Au total, 5 enfants et jeunes adultes atteints de LAL présentaient un T_{max} précoce (< 0,03 jour); le deuxième T_{max} le plus court était de 5,7 jours. Un T_{max} court pourrait ne pas être représentatif de l'expansion maximale réelle, mais plutôt de la quantité de transgène présente dans le cathéter à partir duquel l'échantillon a été prélevé.

Paramètres mesurés à partir de l'évolution des taux de transgène en fonction du temps (copies du transgène/ μ g d'ADN génomique) mesurés par PCR quantitative.

§ La $T_{1/2}$ peut être influencée par divers facteurs, p. ex., abandon ou retrait prématuré de patients, date limite de collecte des données et faible nombre de patients (dans les sous-groupes) et, par conséquent, elle doit être interprétée avec prudence.

Le résumé des paramètres cinétiques cellulaires des enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B est fondé sur les résultats groupés des études B2202 et B2205J, et le résumé relatif aux adultes atteints de LDGCB est fondé sur les résultats de l'étude C2201. Voir la section **ESSAIS CLINIQUES**.

L'étude B2205J est un essai de phase II multicentrique à un seul groupe visant à établir l'efficacité et l'innocuité du tisagenlecleucel chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

Traitement concomitant par le tocilizumab et des corticostéroïdes : Chez les patients traités par le tocilizumab ou des corticostéroïdes pour la prise en charge du SRC, le transgène du tisagenlecleucel poursuit son expansion et persiste à la suite de l'administration de ces agents.

Linéarité/non-linéarité : Comme la dose et les paramètres cinétiques cellulaires sont indépendants, l' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ et la C_{max} n'ont pas de lien apparent avec la dose.

Populations et circonstances particulières

Âge : Les répercussions de l'âge sur la cinétique cellulaire ont été évaluées chez des patients âgés de 22 à 76 ans atteints de LDGCB (étude C2201). L' $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ observée chez les patients âgés de 65 ans et plus était plus faible de 49,1 % et de 64,0 % que celle signalée chez les patients âgés de 40 à 64 ans et chez ceux âgés de moins de 40 ans, respectivement. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B (études B2201 et B2205J), les enfants de < 10 ans et ceux âgés de 10 à 18 ans avaient une C_{max} et une $ASC_{0-28 \text{ jours}}$ 1,2 à 1,8 fois plus élevées que celles des jeunes adultes (> 18 ans). La signification clinique de ces observations n'est pas claire d'après les données disponibles, en raison de la grande variabilité inter-individuelle des valeurs des paramètres et de la faible taille de l'échantillon.

Sexe : Aucune différence d'importance clinique n'a été observée dans la cinétique cellulaire du tisagenlecleucel entre les patients de sexe masculin et de sexe féminin atteints de LAL à cellules B ou de LDGCB.

Poids corporel : Aucune relation d'importance clinique n'a été observée entre les paramètres cinétiques cellulaires et le poids corporel tant chez les patients atteints de LAL à cellules B (pesant entre 14,4 et 137,0 kg inclusivement) que chez les patients atteints de LDGCB (pesant entre 38,4 et 186,7 kg inclusivement).

Origine ethnique/race : L'effet de l'origine ethnique sur les paramètres cinétiques cellulaires n'a pu être caractérisé, étant donné que la majorité des patients traités par KYMRIAH dans les études cliniques était d'origine caucasienne.

Au cours des études B2202 et B2205J, l'origine des patients était répartie comme suit : 79,8 % d'origine caucasienne, 7,7 % d'origine asiatique et 12,5 % d'une autre origine ethnique. Au cours de l'étude C2201, l'origine des patients était répartie comme suit : 91 % d'origine caucasienne,

4 % d'origine asiatique, 4 % de race noire ou d'origine afro-américaine et 1 % (1 patient) de race inconnue.

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle sur l'insuffisance hépatique n'a été menée.

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle sur l'insuffisance rénale n'a été menée.

Grefte antérieure : Chez les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire, la moyenne géométrique de la C_{max} chez les patients qui n'avaient pas reçu de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) antérieurement (n = 43) était environ 57,8 % plus élevée que celle des patients qui avaient subi une GCSH (n = 48). La signification clinique de cette observation n'est pas claire d'après les données disponibles. Chez les patients atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire, aucune différence d'importance clinique dans les paramètres cinétiques cellulaires n'a été observée en lien avec les antécédents de GCSH.

Immunogénicité

L'immunogénicité humorale du tisagenlecleucel a été mesurée par la détection des anticorps dirigés contre le CAR19 murin (anti-mCAR19) dans le sérum avant et après son administration. La majorité (84,6 %) des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL à cellules B a obtenu des résultats positifs au test de détection des anticorps anti-mCAR19 avant la perfusion. Des anticorps anti-mCAR19 secondaires au traitement ont été décelés chez 34,6 % des patients.

Chez les patients atteints de LDGCB, des anticorps anti-mCAR19 préexistants et provoqués par le traitement ont été détectés chez 91,4 % et 5 % des patients, respectivement. Rien n'indique que la présence d'anticorps anti-mCAR19 préexistants et provoqués influence de manière importante les paramètres cinétiques cellulaires et la réponse clinique.

L'immunogénicité cellulaire a été examinée chez les patients atteints de LAL à cellules B et de LDGCB récidivant ou réfractaire par la détermination de la production intracellulaire d'interféron gamma en réponse à la stimulation par le peptide mCAR19. Les réponses d'immunogénicité cellulaire n'étaient pas corrélées avec l'expansion et la persistance *in vivo* du tisagenlecleucel ni avec la réponse au 3^e mois.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

12.1 Incompatibilités

En l'absence de toute étude de compatibilité, on doit éviter de mélanger ce produit avec d'autres produits médicinaux.

12.2 Précautions particulières de conservation

KYMRIAH doit être conservé dans un système à température contrôlée à ≤ -120 °C. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du produit. Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser.

KYMRIAH doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

12.3 Précautions particulières d'élimination

Le reliquat de produit et les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

La manipulation et l'élimination des produits renfermant des organismes génétiquement modifiés doivent être effectuées conformément aux lignes directrices locales de biosécurité en vigueur.

Les produits KYMRIA^{MC} doivent être transportés au sein de l'établissement dans des contenants étanches, incassables et fermés.

Déchets solides et liquides : Tout matériel entré en contact avec KYMRIA^{MC} doit être considéré comme potentiellement infectieux et manipulé et éliminé conformément aux procédures locales de l'hôpital.

13 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Inspection et décongélation du ou des sacs de cryopréservation : Il faut coordonner la décongélation de KYMRIA^{MC} avec le moment de sa perfusion. Ainsi, on doit confirmer à l'avance à quel moment la perfusion sera effectuée, et ajuster l'heure du début de la décongélation de sorte que KYMRIA^{MC} soit prêt à être perfusé dès que le receveur le sera. Une fois KYMRIA^{MC} décongelé et à la température ambiante (de 20 à 25 °C), il doit être perfusé dans les 30 minutes (incluant toute période d'interruption durant la perfusion), de façon à maintenir la viabilité maximale du produit.

Le sac de cryopréservation doit être placé à l'intérieur d'un second sac stérile, au cas où il fuirait et pour protéger les ports de toute contamination. Avant la décongélation, le sac doit faire l'objet d'un examen visant à déceler la présence de déchirures ou de fissures. KYMRIA^{MC} doit être décongelé à 37 °C en le plongeant dans un bain d'eau ou à l'aide d'une méthode de décongélation à sec, jusqu'à ce qu'aucune glace ne soit visible dans le sac pour perfusion. Le sac doit être immédiatement retiré de l'appareil de décongélation, et il faut éviter qu'il demeure à 37 °C après la décongélation; il doit être conservé à la température ambiante. Si plus d'un sac a été reçu pour le traitement, le deuxième sac ne doit pas être décongelé avant que le contenu du premier ait été perfusé.

Si le sac de KYMRIA^{MC} semble être endommagé ou avoir une fuite, il ne faut pas procéder à la perfusion, et le sac et son contenu doivent être éliminés conformément aux procédures locales de biosécurité.

KYMRIA^{MC} est fabriqué à partir de sang autologue prélevé par leucaphérèse chez le patient. Il existe un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de la santé qui manipulent KYMRIA^{MC} et le matériel de leucaphérèse du patient. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent prendre les précautions appropriées lors de la manipulation du matériel de leucaphérèse ou de KYMRIA^{MC} de façon à réduire le risque de transmission de maladies infectieuses.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

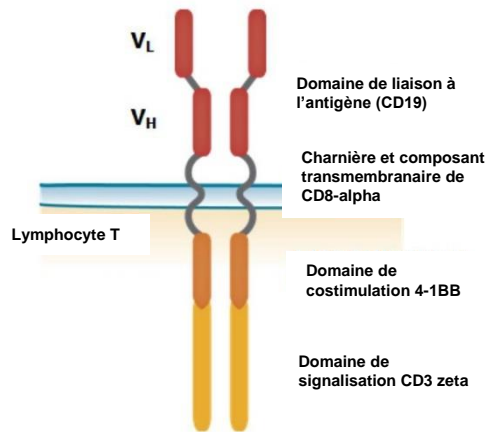
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : tisagenlecleucel

Nom chimique : non établi

Structure du récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*) :



Propriétés physicochimiques : Apparence : suspension de cellules incolore ou jaunâtre.

Caractéristiques du produit

Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique anti-CD19.

15 ESSAIS CLINIQUES

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire

L'efficacité de KYMRIA^{MC} chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire a été évaluée dans une étude déterminante (B2202) ouverte à un seul groupe de 75 patients âgés de 25 ans ou moins. Tous les patients ont été soumis à une leucaphérèse; les cellules prélevées ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude.

Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des patients

Tableau 15-1 Résumé des caractéristiques démographiques – Étude déterminante sur la LAL à cellules B récidivante ou réfractaire chez l'enfant et le jeune adulte

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de sujets	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Étude B2202 (ELIANA)	Étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe, menée en mode ouvert auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire	Perfusion unique de tisagenlecleucel Patients pesant ≤ 50 kg : de 0,2 à 5,0 × 10 ⁶ lymphocytes T transduits viables/kg de poids corporel Patients pesant > 50 kg : de 0,1 à 2,5 × 10 ⁸ lymphocytes T transduits viables	Nombre de patients admis à l'étude : 92 Nombre de patients ayant reçu la perfusion : 75	Âge moyen : 12,0 ans (3 à 23)	Féminin : 32 (42,7 %) Masculin : 43 (57,3 %)

L'efficacité de KYMRIA^{MC} chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire a été évaluée dans l'étude CCTL019B2202.

Étude CCTL019B2202

L'étude déterminante (B2202) est une étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe, qui a été menée auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récidivante ou réfractaire. Quatre-vingt-douze patients ont été admis à l'étude, dont 75 ont reçu la perfusion; 17 patients ont abandonné l'étude avant la perfusion de KYMRIA^{MC} (7 patients sont décédés; des problèmes de fabrication de KYMRIA^{MC} ont empêché la perfusion chez 7 patients; 3 patients ont présenté des effets indésirables). Tous les patients ont été soumis à une leucaphérèse; les cellules prélevées ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude.

Les patients ayant reçu la perfusion étaient âgés de 3 à 23 ans, et 8 % présentaient une maladie réfractaire primaire. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. Au total, 72 patients sur les 75 qui ont reçu la perfusion de KYMRIA^{MC} ont également subi une chimiothérapie de lymphodéplétion après leur admission et avant la perfusion de KYMRIA^{MC}.

Résultats de l'étude

L'efficacité de KYMRIAH a été déterminée par le paramètre d'évaluation principal, soit le taux de rémission global (TRG), qui était la somme des proportions de patients qui ont présenté une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement incomplet des numérations sanguines (RCi), dans les 3 mois suivant la perfusion, tel qu'établi par le comité d'évaluation indépendant (CEI). Les paramètres secondaires comprenaient la durée de la rémission (DR) et la proportion de patients qui ont présenté une RC ou une RCi ainsi qu'une maladie résiduelle minimale (MRM) < 0,01 % selon la cytométrie de flux (MRM négative). Le temps médian écoulé entre la perfusion de KYMRIAH et la date limite de collecte des données était de 13,11 mois (min.-max. : 2,1-23,5). Le TRG s'établissait à 81,3 % (61/75) (IC à 95 % : 70,7 à 89,4). Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 15-2. La durée minimale du suivi a été de 1,2+ mois et la durée médiane de la réponse (DR) n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 8,6 mois, NÉ).

Tableau 15-2 Étude B2202 : Résultats d'efficacité observés chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire

Paramètre d'évaluation principal	N = 75
Taux de rémission global ¹ , n (%)	61 (81,3)
IC à 95 %	(70,7 à 89,4)
	$p < 0,0001^2$
RC ³ , n (%)	45 (60,0)
RCi ⁴ , n (%)	16 (21,3)
AR ⁵ , n (%)	6 (8,0)
Non évaluable, n (%)	8 (10,7)
Paramètre d'évaluation secondaire clé	N = 75
RC ou RCi avec maladie résiduelle minimale négative dans la moelle osseuse ^{6,7} , n (%)	61 (81,3)
IC à 95 %	(70,7 à 89,4)
	$p < 0,0001^7$
Durée de la rémission (DR)⁸	N = 61
Probabilité à 6 mois	79,5
Médiane ⁹ (mois)	Non atteinte
(IC à 95 %)	(8,6 à NÉ ⁹¹⁰)
Min.-max.	(1,2+ à 19,3+)

¹ La rémission devait être maintenue pendant au moins 28 jours sans signe clinique de récurrence.

² Valeur de p nominale exacte unilatérale fondée sur l'hypothèse nulle (H0) : TRG ≤ 20 % vs l'hypothèse alternative (Ha) : TRG > 20 %.

³ La RC (rémission complète) était définie comme la présence de < 5 % de blastes dans la moelle osseuse et de < 1 % de blastes circulants dans le sang, l'absence de signes d'atteinte extramédullaire, de même que le rétablissement complet des numérations cellulaires du sang périphérique (nombre de plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de neutrophiles > 1000/microlitre) sans transfusion sanguine.

⁴ La RCi (rémission complète avec rétablissement incomplet des numérations sanguines) était définie comme la présence de < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes d'atteinte extramédullaire et l'absence de rétablissement complet des numérations du sang périphérique, avec ou sans transfusion sanguine.

⁵ AR = Absence de réponse

⁶ La MRM (maladie résiduelle minimale) négative était définie comme une MRM < 0,01 % selon la cytométrie en flux.

⁷ Valeur de p nominale exacte unilatérale fondée sur l'H0 : taux de rémission selon la MRM négative ≤ 15 % vs l'Ha : > 15 %.

⁸ La DR était définie comme le temps écoulé entre le début de la RC ou de la RCi et la survenue d'une récurrence ou du décès causé par l'indication sous-jacente, selon la première occurrence (N = 61).

⁹ L'écart comprend les patients dont les données ont été censurées parce qu'ils poursuivent l'étude sans avoir subi d'événement (49,2 %), parce qu'ils avaient reçu une GCSH (11,5 %), parce qu'ils recevaient un traitement pour d'autres cancers (9,8 %) ou pour d'autres raisons (1,6 %; la catégorie « autres » comprend un participant qui avait retiré son consentement et un participant pour lequel il n'y avait plus d'évaluations adéquates) ainsi que le % d'événements.

¹⁰ NÉ = non évaluable

Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des patients

Tableau 15-3 Résumé des caractéristiques démographiques – Étude déterminante sur le LDGCB récidivant ou réfractaire chez l'adulte

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	N^{bre} de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe
Étude C2201 (JULIET)	Étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe de traitement, qui a été menée en mode ouvert auprès d'adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire	Perfusion unique de tisagenlecleucel Gamme posologique : 1,0 x 10 ⁸ à 5 x 10 ⁸ lymphocytes T CAR-positifs viables	Admis : N = 160	59 (22,0 à 76,0)	F = 59 (36,9 %) M = 101 (63,1 %)
			Ayant reçu la perfusion : N = 106	57 (22,0 à 76,0)	F = 39 (36,8 %) M = 67 (63,2 %)
			Évaluables pour l'efficacité : N = 68	56 (22,0 à 74,0)	F = 20 (29,4 %) M = 48 (70,6 %)

L'efficacité du traitement par KYMRIA^{MC} chez les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire a été évaluée dans l'étude CCTL019C2201.

Étude CCTL019C2201

L'étude déterminante (C2201) est une étude multicentrique de phase II comportant un seul groupe de traitement, qui a été menée auprès d'adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire. Des 160 patients qui y ont été admis, 106 patients ont reçu une perfusion de

KYMRIAH (5 perfusions n'avaient pas encore été effectuées au moment de l'analyse), y compris 92 patients qui ont reçu un produit fabriqué aux États-Unis et qui ont été suivis pendant au moins 3 mois ou qui ont été retirés de l'étude plus tôt. Cinquante-quatre (54) patients n'ont pas reçu de perfusion pour les raisons suivantes : échec de la fabrication (n = 11), décès (n = 16), décision du médecin (n = 16), effets indésirables (n = 3), décision du sujet (n = 2) et dérogation au protocole (n = 1). L'efficacité était évaluable chez 68 des 92 patients qui ont reçu KYMRIAH en perfusion. Les patients étaient exclus s'ils étaient en rémission complète après la chimiothérapie de transition et avant la perfusion (8 patients) ou si leur maladie n'avait pas été évaluée après la chimiothérapie de transition, mais avant la perfusion (15 patients) et 1 patient a été exclu en raison d'une erreur de classement de sa maladie, une tumeur neuroendocrine et non un LDGCB.

L'âge médian des 68 patients inclus dans l'analyse de l'efficacité était de 56 ans (min.-max. : 22 à 74 ans); 81 % des patients avaient une maladie de stade III-IV et 53 % avaient reçu au moins 3 traitements antérieurs pour le LDGCB. Quarante-quatre pour cent (44 %) des patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches. Cinquante-six pour cent (56 %) des patients s'étaient révélés réfractaires au dernier traitement reçu. Tous les patients ont subi le prélèvement des cellules par leucaphérèse, et celles-ci ont été cryopréservées avant ou durant l'admission à l'étude. La majorité des patients (60/68) ont reçu un traitement de transition dans l'attente de l'administration de KYMRIAH, et 90 % ont reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion. KYMRIAH a été administré en une seule dose, par perfusion intraveineuse. Soixante-dix-huit pour cent (78 %) des patients étaient atteints d'un LDGCB primitif sans autre précision (SAP), 22 % présentaient un LDGCB issu de la transformation d'un lymphome folliculaire et 17 % présentaient un lymphome de haut grade. Dans 15 % des cas, la maladie était caractérisée par deux ou trois lésions dans les gènes MYC/BCL2/BCL6, le type cellulaire à l'origine de la maladie était un lymphocyte B d'un centre germinatif dans 57 % des cas et avait une autre origine dans 40 % des cas. Enfin, 44 % des patients avaient antérieurement subi une GCSH autologue.

Les critères d'exclusion comprenaient le lymphome à cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes, le lymphome à cellules B cutané primitif, le lymphome à cellules B primitif du médiastin, le LDGCB EBV-positif du sujet âgé, une GCSH allogénique antérieure, un indice fonctionnel ECOG \geq 2, une maladie auto-immune, une infection persistante (p. ex., à VIH, à VHB, à VHC), une maladie du SNC évolutive ou d'autres maladies neurologiques évolutives (p. ex. syndrome de Guillain-Barré).

L'efficacité de KYMRIAH a été déterminée par le paramètre d'évaluation principal, soit le meilleur taux de réponse globale (TRG), qui englobait la réponse complète (RC) et la réponse partielle (RP) telles qu'établies par le comité d'évaluation indépendant (CEI), dont l'évaluation est fondée sur la classification de Lugano (Cheson et coll., 2014). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la réponse (DR).

Parmi les 68 patients (Tableau 15-4) inclus dans l'analyse principale, le meilleur TRG était de 50,0 % (34/68), l'intervalle de confiance (IC) à 95 % étant de 37,6 % à 62,4 %. Au total, 22 patients (32,4 %) ont obtenu une RC et 12 (17,6 %), une RP. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,1, NÉ). La durée de la réponse (DR) était plus longue chez les patients qui avaient obtenu une RC (médiane non atteinte, IC à 95 % : 10,0, NÉ) que chez ceux dont la meilleure réponse était une RP (DR médiane de 3,4 mois). Aucun des patients qui ont reçu une perfusion de KYMRIAH n'a ensuite subi une greffe durant la réponse au traitement. Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au Tableau 15-4.

Résultats de l'étude

Tableau 15-4 Résultats relatifs à l'efficacité chez les adultes atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (étude C2201)

Paramètre d'évaluation principal	N = 68
Taux de réponse globale (RC + RP), n (%) (IC à 95 %) ^d	34 (50 %) (37,6; 62,4)
Réponse complète (RC), n (%) (IC à 95 %) ^d	22 (32 %) (21,5; 44,8)
Réponse partielle (RP), n (%) (IC à 95 %) ^d	12 (18 %) (9,5; 28,8)
Durée de la réponse (DR)	N = 34
DR globale des sujets ayant répondu (mois) Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} Min.-max. ^c Suivi médian (IC à 95 %) ^{b,d} Probabilité à 9 mois	Non atteinte (5,1; NÉ ⁵) (0,03+; 11,3+) 9,4 (7,9; 10,8) 64,2
DR si la meilleure réponse est une RC	N = 22
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} Min.-max. ^c	NÉ (10,0; NÉ) (1,5+; 11,3+)
DR si la meilleure réponse est une RP	N = 12
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^{a,b,d} Min.-max. ^c	3,4 (1,0; NÉ) (0,03+; 11,3+)

RC, réponse complète; DR, durée de la réponse; NÉ, non évaluable; RP, réponse partielle

^a Pour tous les sujets qui ont répondu au traitement. La DR est la période qui s'étend de la date de la première réponse objective jusqu'à la date de la progression de la maladie ou du décès après la récidive.

^b Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier en mois

^c Le signe + indique une valeur censurée; les données de 55,9 % des patients ont été censurées parce qu'ils n'avaient pas encore subi d'événement et celles de 8,8 % des patients, parce qu'ils suivaient un nouveau traitement anticancéreux autre qu'une GCSH; les 35,3 % restants avaient vu leur maladie progresser ou étaient décédés en raison du LDGCB.

^d Les IC à 95 % étaient des IC de Clopper-Pearson exacts.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des études non cliniques ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* pour évaluer la biodistribution et la persistance de KYMRIAH ainsi que le risque de prolifération cellulaire incontrôlée qui lui est associé. KYMRIAH a été détecté principalement dans la rate, le poumon, le rein et la moelle osseuse, et a persisté jusqu'à 217 jours après l'injection dans des modèles de xéno greffe de cellules leucémiques chez la souris. Ni les études *in vitro* ni les études *in vivo* n'indiquent que KYMRIAH était associé à une prolifération cellulaire incontrôlée.

Paramètres pharmacologiques d'innocuité et toxicité de doses répétées

Aucune étude pharmacologique de l'innocuité n'a été réalisée.

Aucune étude sur la toxicité de doses répétées n'a été réalisée.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucun test de génotoxicité et aucune étude de carcinogénicité n'ont été réalisés avec KYMRIAH dans des modèles de rongeurs.

Des études *in vitro* sur l'expansion des lymphocytes T CAR-positifs (tisagenlecleucel) de donneurs en bonne santé et de patients n'ont révélé aucun signe de transformation ou d'immortalisation des lymphocytes T. Les études *in vivo* réalisées chez des souris immunodéprimées n'ont mis en lumière aucun signe de croissance cellulaire anormale ni d'expansion clonale des cellules jusqu'à 7 mois après l'administration de KYMRIAH. Une analyse du site d'insertion génomique du vecteur lentiviral a été réalisée sur les produits de KYMRIAH provenant de 14 donneurs individuels (12 patients et 2 volontaires sains). Aucun élément n'a indiqué une intégration préférentielle proche des gènes susceptibles de poser problème ou un développement préférentiel des cellules comportant des sites d'intégration susceptibles de poser problème.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude non clinique sur l'innocuité pour la fonction reproductrice n'a été menée.

Études sur des animaux juvéniles

Aucune étude sur la toxicité chez les animaux juvéniles n'a été réalisée.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrKYMRIAH^{MC}
(tisagenlecleucel)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir KYMRIAH^{MC}. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur KYMRIAH sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes prenant KYMRIAH :

- Forte fièvre et frissons qui peuvent être des symptômes d'une maladie grave appelée « syndrome de relargage de cytokines » (SRC). Les autres symptômes du SRC comprennent la difficulté à respirer, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, l'hypotension, les étourdissements ou la sensation de tête légère.
- Des problèmes neurologiques tels qu'altération de la conscience ou diminution du niveau de conscience, delirium, confusion, agitation, convulsions, difficulté à parler et à comprendre, et perte d'équilibre.

KYMRIAH ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

Qu'est-ce que KYMRIAH?

KYMRIAH est fabriqué à partir de vos propres globules blancs normaux :

- Il contient plus précisément des globules blancs appelés « lymphocytes T ».
- Ces cellules jouent un rôle important au sein du système immunitaire et pour combattre votre cancer.
- KYMRIAH est offert dans des sacs pour perfusion.

Pourquoi utilise-t-on KYMRIAH?

KYMRIAH est utilisé pour traiter :

- la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL à cellules B), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux. KYMRIAH peut être administré aux enfants et aux jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans qui sont atteints de cette forme de cancer.
- le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux, principalement dans les ganglions lymphatiques. KYMRIAH peut être administré aux adultes (âgés de 18 ans ou plus) chez lesquels le LDGCB est réapparu après d'autres traitements ou lorsque les autres traitements ont échoué.

Comment KYMRIA^{MC} agit-il?

Des lymphocytes T normaux qui auront été prélevés dans votre sang seront génétiquement modifiés afin qu'ils puissent reconnaître les cellules cancéreuses et les tuer plus efficacement. Lorsque vous recevez KYMRIA^{MC} par perfusion dans votre sang, les lymphocytes génétiquement modifiés se fixeront aux cellules cancéreuses et les feront mourir.

Si vous avez des questions au sujet de la façon dont KYMRIA^{MC} agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, posez-les à votre médecin.

Quels sont les ingrédients de KYMRIA^{MC}?

Ingrédient médicamenteux : tisagenlecleucel

Ingrédients non médicamenteux : albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4).

Sous quelles formes se présente KYMRIA^{MC}?

KYMRIA^{MC} est offert sous la forme d'une suspension cellulaire répartie dans un ou plusieurs sacs pour perfusion. KYMRIA^{MC} est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois.

À quoi KYMRIA^{MC} ressemble-t-il?

KYMRIA^{MC} est une suspension de cellules (tisagenlecleucel) trouble ou limpide, incolore ou jaunâtre, qui est offerte dans un sac pour perfusion.

KYMRIA^{MC} ne doit pas être utilisé si :

Vous êtes allergique (hypersensible) au tisagenlecleucel ou à tout autre ingrédient de KYMRIA^{MC}.

Si vous croyez être allergique à l'une de ces substances, demandez conseil à votre médecin.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir KYMRIA^{MC}. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez subi une greffe de cellules souches au cours des 6 derniers mois;
- avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires ou des problèmes de tension artérielle, quels qu'ils soient;
- présentez des signes ou des symptômes d'une grave réaction du greffon contre l'hôte (réaction au cours de laquelle les cellules greffées s'attaquent à l'organisme), tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements ou une diarrhée (y compris l'émission de selles sanglantes);
- constatez une aggravation de vos symptômes de leucémie, notamment fièvre, faiblesse, saignement des gencives, bleus (ecchymoses);
- constatez une aggravation de vos symptômes de lymphome, notamment fièvre inexplicquée, faiblesse, sueurs nocturnes, perte de poids soudaine;
- avez la moindre infection; toute infection devra être traitée avant la perfusion de KYMRIA^{MC};
- avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- avez été vacciné récemment;
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir (voir la section **Grossesse et allaitement**).

Autres mises en garde :

Si vous éprouvez l'un des symptômes suivants après l'administration de KYMRIA[®], parlez-en immédiatement à votre médecin :

- sensation de chaleur, fièvre, frissons ou tremblements; il peut s'agir là de symptômes d'infection;
- infections fréquentes s'accompagnant de maux de gorge ou d'ulcères dans la bouche; ces symptômes pourraient être évocateurs d'une diminution du nombre de globules blancs dans votre sang (neutropénie associée à une forte fièvre);
- forte fièvre et frissons qui peuvent être des symptômes d'une maladie grave appelée « syndrome de relargage de cytokines » (SRC). Les autres symptômes du SRC comprennent la difficulté à respirer, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, l'hypotension, les étourdissements ou la sensation de tête légère. Ces symptômes s'observent presque toujours au cours des 9 à 10 jours qui suivent la perfusion et persistent environ de 7 à 8 jours;
- problèmes neurologiques, notamment altération de la conscience ou diminution du niveau de conscience, delirium, confusion, agitation, convulsions, difficulté à parler et à comprendre, et perte d'équilibre. Lorsqu'ils surviennent, ces symptômes se manifestent généralement au cours des 8 semaines qui suivent la perfusion, mais ils peuvent aussi survenir des semaines ou des mois plus tard.

Surveillance avant et après le traitement par KYMRIA[®]

Avant l'administration de KYMRIA[®]

Avant de vous administrer la perfusion de KYMRIA[®], votre médecin :

- évaluera votre fonction cardiaque et votre fonction respiratoire, et il mesurera votre tension artérielle.
- vérifiera si vous êtes enceinte.
- cherchera à déceler d'éventuels signes d'infection. Toute infection évolutive sera traitée avant l'administration de KYMRIA[®].
- vérifiera si votre cancer s'aggrave.
- cherchera à déceler tout signe de réaction du greffon contre l'hôte, une complication médicale qui peut s'observer chez les personnes ayant subi une greffe.
- vous fera passer des analyses sanguines pour mesurer votre taux sanguin d'acide urique et le nombre de cellules cancéreuses contenues dans votre sang. Les résultats de ces analyses révéleront si vous êtes susceptible d'avoir le syndrome de lyse tumorale; le cas échéant, on vous prescrira des médicaments qui réduiront ce risque.
- vérifiera s'il y a des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ou contre le VIH dans votre sang.

Après l'administration de KYMRIA[®]

- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine après l'administration de KYMRIA[®], étant donné que le nombre de cellules et d'autres éléments présents dans votre sang – notamment différents types de globules blancs et/ou d'anticorps normaux contribuant à combattre les infections – pourrait diminuer.
- Votre médecin vous évaluera régulièrement afin de déceler tout signe évocateur du syndrome de relargage de cytokines ou de problèmes neurologiques.
- Il se peut que le traitement fausse les résultats de certains tests de dépistage du VIH : discutez de cette éventualité avec votre médecin.
- Ne faites aucun don de sang, d'organe, de tissu ou de cellules destiné à une greffe.

Enfants

KYMRIAH n'a pas été évalué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et ne doit pas être administré chez ces derniers.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de LDGCB peuvent recevoir KYMRIAH suivant les mêmes modalités que les adultes plus jeunes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec KYMRIAH

- Les vaccins « vivants »; plus particulièrement, vous ne devez pas recevoir de vaccin « vivant » :
 - au cours des 6 semaines qui précèdent la courte chimiothérapie (appelée chimiothérapie de « lymphodéplétion ») qui préparera votre organisme à recevoir les cellules KYMRIAH;
 - durant le traitement par KYMRIAH;
 - après le traitement, pendant que votre système immunitaire se rétablit.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce traitement.

Votre médecin vous expliquera les risques liés à l'administration de KYMRIAH durant la grossesse ou l'allaitement.

Femmes aptes à procréer et hommes

On ignore quels sont les effets de KYMRIAH chez la femme enceinte; cela dit, on sait que ce traitement peut être nocif pour l'enfant à naître.

Par conséquent, les femmes aptes à procréer doivent se soumettre à un test de grossesse avant le début du traitement. KYMRIAH ne doit être administré que si le résultat du test est négatif. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace après avoir reçu KYMRIAH. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces.

Si vous tombez enceinte ou pensez être tombée enceinte après avoir reçu KYMRIAH, informez-en immédiatement votre médecin.

Les hommes sexuellement actifs qui reçoivent un traitement par KYMRIAH doivent porter un condom pendant les relations sexuelles.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie lourde ou de vous livrer à toute autre activité dangereuse au cours des 8 semaines qui suivront la perfusion de KYMRIAH. KYMRIAH peut entraîner des problèmes neurologiques, tels qu'une altération de la conscience ou une diminution du niveau de conscience, de la confusion et des convulsions.

Comment recevoir KYMRIAH?

KYMRIAH est toujours administré par un médecin (il s'agira de votre médecin ou d'un autre médecin).

Prélèvement sanguin pour la préparation de KYMRIAH

KYMRIAH est constitué de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera un peu de votre sang au moyen d'un tube introduit dans l'une de vos veines. Cette intervention, appelée « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répétée.
- Vos cellules sanguines seront congelées et envoyées au laboratoire qui préparera votre traitement par KYMRIAH. La durée de la préparation de KYMRIAH est variable : elle est d'environ 3 à 4 semaines dans certains cas.
- Il se peut que votre médecin vous administre une chimiothérapie pendant quelques jours pour préparer votre organisme à l'administration de KYMRIAH, et possiblement pour maîtriser votre cancer.

Médicaments administrés avant la perfusion de KYMRIAH

Il est possible que vous receviez des médicaments destinés à réduire le risque de réactions liées à la perfusion et/ou de fièvre de 30 à 60 minutes avant l'administration de KYMRIAH. Il pourrait s'agir entre autres d'acétaminophène et d'un antihistaminique H₁, comme la diphenhydramine.

Comment KYMRIAH est-il administré?

- Avant la perfusion de KYMRIAH, votre médecin vérifiera que les éléments d'identification qui figurent sur le sac pour perfusion sont bien les vôtres.
- Votre médecin vous administrera KYMRIAH au moyen d'un tube introduit dans l'une de vos veines. En général, cette perfusion dure moins d'une heure.
- Prenez les dispositions nécessaires pour pouvoir résider à moins de 2 heures de route de l'établissement où vous aurez reçu KYMRIAH pendant les 3 à 4 premières semaines qui suivront l'administration de ce traitement, à tout le moins. Votre médecin évaluera l'efficacité du traitement et prendra en charge les effets secondaires que vous pourriez ressentir.

KYMRIAH ne vous sera administré qu'une seule fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KYMRIAH?

Les effets secondaires énumérés ci-dessous sont les plus fréquents (mais non les seuls) que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez KYMRIAH. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très fréquents :

- Perte d'appétit, perte de poids
- Battements cardiaques rapides (tachycardie)
- Maux de tête
- Étourdissements
- Toux
- Essoufflement, difficulté à respirer, souffle court, respiration rapide
- Douleurs abdominales, constipation, diarrhée
- Nausées, vomissements
- Fièvre
- Fatigue

- Frissons
- Altération du niveau de conscience
- Saignement de nez
- Baisse du taux sanguin de calcium pouvant entraîner des crampes
- Soif, diminution du débit urinaire, urine foncée, rougeur et sécheresse de la peau, irritabilité (symptômes possibles d'un taux élevé de sucre dans le sang)
- Maux de tête, étourdissements (symptômes possibles d'hypertension [haute pression])
- Détresse émotionnelle excessive (anxiété)
- Douleurs musculaires, osseuses ou articulaires (douleur musculosquelettique, myalgie, arthralgie), douleur dans les extrémités, douleur au dos

Fréquents :

- Jaunissement des yeux et de la peau (symptômes possibles d'un taux élevé de bilirubine dans le sang)
- Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines à l'origine d'infections fréquentes et persistantes
- Tremblements involontaires du corps
- Difficulté à parler ou à comprendre (dysphasie)
- Picotements ou engourdissement (paresthésie)
- Ballonnements (distension abdominale)
- Sécheresse de la bouche
- Ulcères dans la bouche (stomatite)
- Faiblesse (asthénie)
- Démangeaisons (prurit)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Transpiration excessive (hyperhidrose)
- Petits points rouges ou violets sous la peau (pétéchies)
- Sueurs nocturnes
- Fatigue, frissons, maux de gorge, douleurs articulaires ou musculaires (symptômes possibles d'une maladie semblable à la grippe)
- Bouffées de chaleur
- Sang dans les urines (hématurie)
- Difficulté à uriner et douleur au moment d'uriner (dysurie)

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
TRÈS FRÉQUENT		
Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou tremblements (symptômes possibles d'une infection par un agent pathogène quelconque)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Saignement ou bleus spontanés (diminution du nombre de plaquettes dans le sang)		√
Infections fréquentes, faiblesse, fièvre, frissons, maux de gorge ou ulcères dans la bouche causés par une infection (symptômes possibles d'une diminution du nombre de globules blancs [neutropénie fébrile])		√
Faiblesse, saignement ou bleus spontanés et infections fréquentes, fièvre, frissons et maux de gorge (symptômes possibles d'une diminution du nombre de globules rouges)		√
Forte fièvre, frissons, difficulté à respirer, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires, douleurs articulaires, hypotension, étourdissements ou sensation de tête légère. (symptômes possibles du SRC)		√
Changement de la personnalité, maux de tête, confusion, paralysie d'une partie du corps ou de tout le corps, raideur de la nuque, troubles de la parole ou anomalies des mouvements oculaires (symptômes possibles d'encéphalopathie ou d'encéphalopathie métabolique)		√
Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, anomalie du rythme cardiaque (symptômes possibles d'une diminution du taux de potassium dans le sang)		√
Étourdissements, sensation de tête légère (symptômes possibles d'hypotension)		√
Enflure des membres (œdème périphérique)		√
FRÉQUENT		
Infections virales, bactériennes ou fongiques		√
Formation de caillots sanguins, saignements internes et externes (symptômes possibles de coagulation intravasculaire disséminée)		√
Enflure des chevilles (symptôme possible d'une diminution du taux d'albumine dans le sang)		√
Fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions (symptômes possibles d'une diminution du taux de sodium dans le sang)		√
Syndrome d'activation pathologique du système immunitaire caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation extrême (histiocytose hémophagocytaire)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Production d'urine inférieure à la normale et/ou spasmes musculaires, symptômes possibles d'une augmentation des taux sanguins de potassium, de phosphate et d'acide urique susceptible d'entraîner des problèmes de reins (symptômes possibles de syndrome de lyse tumorale)		√
État de confusion grave (delirium)		√
Faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler (symptômes possibles d'infarctus cérébral ischémique)		√
Convulsions, crises convulsives		√
Douleur neuropathique intense (névralgie)		√
Battements cardiaques irréguliers (symptôme possible de fibrillation auriculaire)		√
Essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds ou des jambes (symptômes possibles d'insuffisance cardiaque)		√
Coloration bleue des lèvres ou des extrémités (hypoxie)		√
Enflure et œdème (symptômes possibles d'un syndrome de fuite capillaire dans le contexte d'un SRC)		√
Diminution importante du débit urinaire (symptôme possible de lésions rénales aiguës)		√
Forte fièvre, frissons, difficulté à respirer, jaunissement des yeux et de la peau, selles sanglantes, diminution importante du débit urinaire (symptômes possibles d'un syndrome de défaillance multiviscérale)		√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Pour la population en général : Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez le déclarer à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Novartis Pharma Canada inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Pour en savoir plus sur KYMRIA[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<https://www.novartis.ca/fr>) ou encore par téléphone en composant le 1-800-363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Dernière révision : 5 septembre 2018

KYMRIA[®] est une marque de commerce.