

N/Réf. : NL49547/ Cis 388 732 7

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 14 décembre 2021, complétée le 11 et 23 mars 2022

Nom du demandeur : GILEAD SCIENCES

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion

DCI/nom de code : axicabtagene ciloleucel

Indication thérapeutique revendiquée: Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «YESCARTA 0,4 – 2 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion» dans l'indication thérapeutique : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **31 MARS 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, notice et étiquetage proposés par l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

YESCARTA dispose d'une AMM centralisée, octroyée le 23 août 2018, dans l'indication : traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

Cette demande d'autorisation d'accès précoce dans le traitement du lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique est le reflet de la demande d'extension des indications de l'AMM européenne. Cette demande est actuellement en cours d'évaluation.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà évaluées et sont satisfaisantes dans le cadre de la présente demande d'accès précoce.

- Au plan toxicologique/préclinique

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en Europe dans le cadre d'une AMM. Les données non cliniques supplémentaires fournies dans le cadre de l'extension d'indication proposée ne soulèvent aucun risque et complètent les informations de la littérature et l'expérience clinique acquise jusqu'à présent avec ce médicament.

- Au plan clinique :

Le lymphome folliculaire (LF) fait partie des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Il se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. Ces symptômes sont d'autant plus fréquents au fur et à mesure de l'avancée des lignes de traitement. Par ailleurs, une limitation des mouvements, une défiguration esthétique et des douleurs peuvent survenir en raison de l'hypertrophie des ganglions lymphatiques. La maladie est ainsi invalidante et impacte fortement la qualité de vie des patients. En particulier, les patients en rechute rapportent une moins bonne qualité de vie que les patients nouvellement diagnostiqués, en rémission partielle ou complète ou exempts de maladie. Toutes les dimensions de la vie sont affectées : bien-être émotionnel, vie sociale et familiale, et vie professionnelle avec une perte d'activité et de productivité.

Des données épidémiologiques françaises récentes ont montré que la survie globale nette standardisée est estimée à 86% à 5 ans (période 2010-2015) et de 79% à 10 ans (période 1990 – 2015). Toutefois, le lymphome folliculaire reste incurable. En effet, cette survie nette standardisée diminue avec l'âge ce qui démontre la difficulté de maintenir un contrôle de la maladie à long terme chez les personnes les plus âgées, soit à cause de l'apparition de rechutes itératives pour lesquelles les traitements ont un rapport bénéfice/risque moindre, soit du fait de l'évolution de la maladie (transformation). En 4^{ème} ligne de traitement, la médiane de survie globale est estimée à 5,3 ans et la médiane de survie sans progression à 0,9 ans.

Le lymphome folliculaire est une maladie rare avec environ 3,7 cas sur 10 000 au sein de l'Union européenne. En France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas en 2018, dont 54% chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 65 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme⁵. De plus, il est estimé que 80% des patients rechutent après un traitement de 1^{ère} ligne et sont susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne¹¹, soit 1

459 à 1 766 patients. Le nombre de patients diminue ensuite à chaque rechute et environ 200 patients seraient éligibles à un traitement de quatrième ligne selon les experts. Le laboratoire estime que parmi les patients éligibles à un traitement de 4^{ème} ligne, environ 50 patients par an pourraient recevoir YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) dans le cadre de cet accès précoce

A ce jour, il n'existe aucun traitement recommandé par les sociétés savantes dans l'indication concernée par la demande et aucun traitement spécifique ne dispose d'une AMM en 4^{ème} ligne du lymphome folliculaire. Une grande partie des patients (25%) reçoivent des traitements expérimentaux qui ne sont pas disponibles en pratique courante. Les autres options thérapeutiques utilisées en 4^{ème} ligne sont très diverses et correspondent essentiellement aux options utilisées dans les lignes précédentes du LF.

L'ANSM a conduit son évaluation de l'efficacité et de la sécurité de YESCARTA dans l'indication revendiquée au regard de l'état actuel des données issues d'une étude de phase II (ZUMA 5).

ZUMA 5 est une étude multicentrique, simple bras, en ouvert visant à évaluer l'efficacité mesurée par le taux de réponse objective (TRO) et la tolérance d'axicabtagene ciloleucel chez des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire et précédemment traités par notamment au moins 3 lignes de traitement. Les résultats de l'analyse principale sont obtenus après 12 mois de suivi. Des analyses complémentaires sont également prévues au protocole à 18 mois (analyse actualisée 1, en date du 14/09/2020) et à 24 mois (analyse actualisée 2, en date du 31/03/2021).

Le taux de réponse objective observé chez les patients atteints de LF et chez les patients LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitements était comparé selon un test unilatéral binomial au taux de réponse objective de 40% retenu à partir de données historiques. Le taux de réponse complète (RC) chez les patients atteints de LF et chez les patients LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitements était comparé selon un test unilatéral binomial à la RC de 15% retenue à partir de données historiques.

L'analyse du suivi à 24 mois a été effectuée sur les 122 patients atteints de LF inclus, dont 119 d'entre eux ont été traités par YESCARTA. Parmi ces 122 patients, 75 avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur (population FAS $\geq$ 3 lignes de traitement). Ce suivi permet d'objectiver dans cette population un Taux de Réponse Objective (TRO) de 91% et un taux de Réponse Complète (RC) de 77%. La médiane de survie sans progression était de 40,2 mois. Le délai médian de réponse était de 1 mois (intervalle : 0,8 à 3,1 mois). La médiane de durée de réponse (DDR) était de 38,6 mois et la proportion de répondeurs toujours en réponse était de 56 % au 24^e mois. 29 des 75 patients atteints de LF qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures ont initialement obtenu une réponse partielle (RP), dont 19 ont ensuite obtenu une RC.

L'analyse des sous-groupes incluait une analyse du TRO chez les patients réfractaires (88%) et chez ceux présentant un score FLIPI $\geq$ 3 (94%), une charge tumorale élevée (91%), une progression de la maladie dans les 24 mois suivant la première immunothérapie (89%) et un traitement antérieur avec un inhibiteur de PI3K (90%).

Les principaux résultats d'efficacité pour les patients atteints de LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitement sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Catégorie	Ensemble des patients ayant subi une leucaphérèse
	N = 75
TRO ^a , (%)	91%
[IC 95 %]	(82, 96)
Réponse complète (%)	77%
Réponse partielle (%)	13%
Durée de réponse, médiane en mois	38.6

[IC 95 %] (intervalle)	(24,7 ; NE) (0,0 ; 38,6)
Réponse en cours (n)	42
Taux de rémission en cours % [IC 95 %]	
12 mois	79,5 (67,2 ; 87,6)
18 mois	75,5 (62,5 ; 84,6)
24 mois	67,6 (52,7 ; 78,7)
Survie sans progression, médiane, mois	40,2
[IC 95 %]	(26,6 ; NE)
Taux de survie sans progression, médiane (%) [IC 95 %]	
12 mois	82,5 (71,2 ; 89,7)
18 mois	76,1 (64,0 ; 84,7)
24 mois	71,8 (58,6 ; 81,4)

Des données épidémiologiques françaises récentes ont montré qu'en 3ème ligne, la médiane de survie globale est estimée à 8,8 ans et la médiane de survie sans progression à 1,1 an et qu'en 4ème ligne, la médiane de survie globale est estimée à 5,3 ans et la médiane de survie sans progression à 0,9 ans.

En conclusion, les résultats de l'étude ZUMA 5 présentés dans le cadre de cette demande d'AP permettent d'objectiver un bénéfice substantiel pour les patients dans l'indication revendiquée.

Le profil de sécurité de l'axicabtagène ciloleucel s'appuie sur l'analyse de 124 patients atteints d'un lymphome folliculaire traités par l'axicabtagène ciloleucel dans l'essai ZUMA-5.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec l'axicabtagène ciloleucel pour le traitement des patients adultes atteints de LF réfractaire ou en rechute par rapport aux autres thérapies cellulaires de type CAR-T et par rapport à l'axicabtagène ciloleucel dans l'indication autorisée dans le cadre de son AMM.

Ainsi les effets indésirables d'intérêt identifiés pour l'axicabtagène ciloleucel dans cette indication sont le syndrome de relargage cytokinique, la neurotoxicité, les neutropénies fébriles et infections, les cytopénies prolongées et l'hypogammaglobulinémie. Ces effets indésirables identifiés sont réversibles et peuvent être pris en charge par des soins de soutien et des interventions médicales adéquates. Le risque lié à la potentielle neurotoxicité tardive de bas grade du produit a été spécifiquement investigué en examinant les données des événements neurologiques graves signalés au-delà de 8 semaines après la perfusion. Les plans de gestion des toxicités aiguës (syndrome de relargage cytokinique et neurotoxicité) sont présentés dans le RCP et sont en adéquation avec les plans de gestion généraux de cette classe de produits.

Il existe certains risques potentiels liés à la nature et au mécanisme d'action des thérapies cellulaires de type CAR-T: malignité secondaire, immunogénicité, apparition de rétrovirus compétents pour la réplication, syndrome de lyse tumorale et aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte.

Il est à noter que les événements indésirables pouvant être observés chez les patients traités par axicabtagène ciloleucel ne surviennent pas seulement du fait de l'administration d'axicabtagène ciloleucel, mais également de l'administration concomitante de la chimiothérapie de conditionnement et de l'ensemble des thérapeutiques reçues dans les lignes précédentes par le patient.

Une brochure pour les professionnels de santé, un guide de manipulation et d'administration et de recommandations pour l'échantillonnage en cas de tumeurs malignes secondaires ainsi qu'une carte d'alerte patients sont mis à disposition pour minimiser les risques d'événements indésirables dans le cadre de cette demande d'accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «YESCARTA » dans l'indication thérapeutique « traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique».

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yescarta 0,4 – 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Description générale

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées, dirigées contre le CD19. Pour préparer Yescarta, les cellules T du patient sont prélevées puis génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti CD19 relié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3 zêta. Les cellules viables positives pour le CAR T anti CD19 sont amplifiées et reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19.

Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de Yescarta, à usage unique spécifique au patient, contient une dispersion de cellules CAR T anti CD19 dans environ 68 mL, pour une dose cible de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T anti CD19 /kg de poids corporel (intervalle : 1×10^6 – 2×10^6 cellules/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR T anti CD19.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque poche de Yescarta contient 300 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion claire à opaque, blanche à rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitement systémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié et par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par Yescarta. Au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique (CRS) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.

Posologie

Yescarta est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4).

Yescarta doit être administré en une dose unique de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg) dans une poche de perfusion contenant environ 68 ml de dispersion.

La disponibilité de Yescarta doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse doit être administrée avant de perfuser Yescarta. Les jours recommandés sont les 5^e, 4^e et 3^e jours avant la perfusion de Yescarta.

Prémédication

- L'administration de 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion de Yescarta est recommandée.
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée car elle pourrait altérer l'activité de Yescarta.

Surveillance

- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'effets neurologiques.
- À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient fera l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients auront pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Patients présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC)

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Yescarta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans. L'efficacité était comparable à celle de l'ensemble de la population traitée.

Mode d'administration

Yescarta doit être administré par perfusion intraveineuse.

Yescarta ne doit pas être irradié. NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Yescarta doivent prendre les précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour prévenir toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation pour perfusion

- Vérifier que l'identité (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette de Yescarta.
- La poche de Yescarta ne doit pas être retirée de la cassette en métal si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois que l'ID du patient a été confirmée, retirer la poche de Yescarta de la cassette en métal.
- Vérifier que les informations du patient qui figurent sur l'étiquette de la cassette en métal correspondent à l'étiquette de la poche.
- Inspecter la poche pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre les directives locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine (ou contacter immédiatement le laboratoire pharmaceutique).
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche.

- Décongeler Yescarta à environ 37 °C, dans un bain-marie ou à sec, jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules. Si des amas visibles de cellules demeurent, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Yescarta ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion. La décongélation prend 3 à 5 minutes environ.
- Une fois décongelé, Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C). Toutefois, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la décongélation complète.

Administration

- Pour usage autologue uniquement.
- Il convient de disposer du tocilizumab et d'un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de surveillance. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion.
- NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration de Yescarta.
- Vérifier à nouveau que le numéro d'identification (ID) du patient correspond bien aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Yescarta.
- Amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) avant la perfusion.
- Perfuser la totalité du contenu de la poche de Yescarta dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement la poche pendant la perfusion de Yescarta, pour éviter l'agrégation des cellules.
- Une fois que la totalité du contenu de la poche a été perfusée, rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (0,154 mmol de sodium par mL) en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité de Yescarta a été administrée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du médicament, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pour une durée de 30 ans après la date de péremption du médicament.

Généralités

Yescarta est strictement destiné à un usage autologue et ne doit pas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, l'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion et la cassette de Yescarta. Ne pas perfuser Yescarta si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.

Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'événements neurologiques. À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient fera l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.

Conseiller aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes de CRS ou d'effets indésirables neurologiques. La surveillance des signes vitaux et de la fonction des organes doit être envisagée selon la sévérité de l'effet.

Motifs entraînant le report du traitement

En raison des risques associés au traitement par Yescarta, la perfusion doit être reportée si un patient présente l'une des conditions suivantes :

- Effets indésirables graves non résolus (en particulier réactions pulmonaires, réactions cardiaques ou hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies précédentes.
- Infection active non contrôlée.
- Réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus host disease*, GVHD) active.

Tests sérologiques

Un dépistage sérologique du VHB, du VHC et du VIH doit être pratiqué avant de récolter les cellules pour la fabrication de Yescarta (voir rubrique 4.2).

Don de sang, d'organe, de tissus et de cellules

Les patients traités par Yescarta ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une greffe.

Maladie concomitante

Les patients atteints d'une maladie du SNC active ou présentant une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate(s) sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Lymphome primaire du système nerveux central (SNC)

Aucune donnée sur l'utilisation de Yescarta chez les patients atteints d'un lymphome primaire du SNC n'est disponible. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de Yescarta n'a pas été établi dans cette population.

Syndrome de relargage cytokinique

Presque tous les patients ont présenté, à des degrés divers, un CRS. Des CRS sévères, dont des réactions mettant en jeu le pronostic vital ou fatales, ont été très fréquemment observés avec Yescarta, dans un délai de 1 à 12 jours dans ZUMA-1 et de 1 à 11 jours dans ZUMA-5 (voir rubrique 4.8). Le CRS doit être pris en charge à la discrétion du médecin, en fonction de l'état clinique du patient et conformément à l'algorithme de prise en charge du CRS décrit dans le Tableau 1. Un traitement à base d'inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6) tel que le tocilizumab a été administré pour le CRS modéré à sévère associé à Yescarta.

Au moins 1 dose de tocilizumab par patient doit être sur site et disponible pour administration, avant la perfusion de Yescarta. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, le centre de traitement doit avoir accès à des alternatives appropriées en remplacement du tocilizumab pour prendre en charge un CRS.

Surveiller quotidiennement au sein de l'établissement de santé qualifié, l'apparition de signes et de symptômes de CRS chez les patients pendant au moins 10 jours après la perfusion. À l'issue des 10 premiers jours après perfusion, il appartient au médecin de définir le suivi approprié pour le patient.

Conseiller aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes et symptômes de CRS. Des algorithmes de traitements ont été développés pour atténuer certains symptômes de CRS ressentis par les patients traités par Yescarta. Ceux-ci incluent l'utilisation du tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, pour un CRS modéré, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau 1. Les patients qui présentent un CRS de grade ≥ 2 (par exemple, une hypotension ne répondant pas à un remplissage vasculaire ou une hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène) doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Pour les patients présentant un CRS sévère, envisager de réaliser une échocardiographie afin d'évaluer la fonction cardiaque. En cas de CRS sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, envisager un traitement en soins intensifs.

Yescarta ne doit pas être administré à des patients atteints d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire tant que ces événements ne sont pas résolus.

Les CRS ont été associés à des défaillances d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire). En outre, une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes peut survenir dans le cadre d'un CRS. Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque médicalement significatif

doivent être pris en charge par des traitements standards de soins d'urgence et des mesures telles qu'une échocardiographie doivent être envisagées.

Le diagnostic de CRS requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection. En cas de neutropénie fébrile, rechercher une infection, traiter le patient avec des antibiotiques à large spectre, et lui apporter une hydratation et les traitements médicaux appropriés.

Il convient de rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) chez les patients atteints de CRS sévère ou ne répondant pas au traitement.

Yescarta continue à se développer et persiste après l'administration du tocilizumab et des corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge de CRS associé à Yescarta.

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

Grade du CRS ^a	Tocilizumab	Corticoïdes
Grade 1 Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).	Si aucune amélioration après 24 heures, prendre en charge comme un Grade 2.	N/A
Grade 2 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoin en oxygène FiO ₂ < 40 % ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2 ^b .	Administrer le tocilizumab ^c 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS ou en l'absence de réponse à la deuxième ou aux doses suivantes de tocilizumab, envisagez des mesures alternatives de traitement du CRS.	Prendre en charge comme un Grade 3 si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab.
Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène FiO ₂ ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4.	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'effet soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique au Grade 4 (ci-dessous).
Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. Envisager d'autres immunosuppresseurs en l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave.

N/A = Non applicable

(a) Lee et al 2014.

(b) Voir le Tableau 2 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.
(c) Voir le Résumé des caractéristiques du produit du tocilizumab pour plus de détails.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sévères, également appelés syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices ou ICANS pour « *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* » pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été observés très fréquemment chez les patients traités par Yescarta (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant des antécédents de troubles du SNC, tels que des convulsions ou une ischémie vasculaire cérébrale, le risque pourrait être accru. Des cas graves, voire fatals, d'œdème cérébral ont été rapportés chez des patients traités par Yescarta. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables neurologiques (Tableau 2). Les patients doivent être surveillés quotidiennement au minimum pendant 10 jours après la perfusion, afin de surveiller l'apparition de signes et de symptômes de toxicité neurologique/ICANS. A l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, il appartient au médecin de définir le suivi approprié pour le patient. Conseiller aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou de symptômes de toxicité neurologique/ICANS. La surveillance des signes vitaux et des fonctions organiques doit être envisagée selon la sévérité de l'effet.

Les patients qui présentent des toxicités neurologiques/ICANS de Grade ≥ 2 doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Administrer un traitement symptomatique en soins intensifs en cas de toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. Les effets indésirables de Grade ≥ 2 peuvent être pris en charge par des traitements anticonvulsivants, non-sédatifs pour la prévention des convulsions. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les patients traités par Yescarta ayant des effets indésirables neurologiques. Ceux-ci incluent l'utilisation de tocilizumab (en cas de présence associée d'un CRS) et/ou de corticoïdes, pour des effets indésirables neurologiques modérés, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques/ICANS et recommandations de prise en charge

Détermination du grade	CRS associé	Pas de CRS associé
Grade 2	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures après le début du traitement par tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne reçoit pas déjà un autre corticoïde. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement.	Administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 3	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter l'administration toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement.	Administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 4	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. Administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours de plus ; en cas d'amélioration, prendre en	Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. En l'absence d'amélioration, envisager d'administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par

Détermination du grade	CRS associé	Pas de CRS associé
	charge comme indiqué ci-dessus. En l'absence d'amélioration, envisager d'administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par voie intraveineuse 3 fois par jour ou un traitement alternatif ^a .	voie intraveineuse 3 fois par jour ou un traitement alternatif. ^a
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	

a Le traitement alternatif comprend (mais sans s'y limiter) : anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, IgIV et ATG.

Infections et neutropénie fébrile

Des infections graves ont été très fréquemment observées avec Yescarta (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection avant, pendant et après la perfusion de Yescarta et être traités en conséquence. Un traitement prophylactique antibactérien doit être administré selon les recommandations locales.

Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après la perfusion de Yescarta (voir rubrique 4.8) et peut être concomitante avec un CRS. En cas de neutropénie fébrile, rechercher une infection et prendre en charge avec des antibiotiques à large spectre, un remplissage vasculaire et d'autres traitements symptomatiques, selon l'indication médicale.

Réactivation du VHB

Une réactivation du VHB, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B. Un dépistage sérologique du VHB, du VHC et du VIH doit être pratiqué avant de récolter les cellules pour la fabrication de Yescarta.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Yescarta. Des cytopénies prolongées de Grade ≥ 3 , de type thrombopénie, neutropénie et anémie, ont été très fréquemment observées après la perfusion de Yescarta. Surveiller la numération-formule sanguine après la perfusion de Yescarta.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des cellules B, provoquant une hypogammaglobulinémie, peut survenir chez les patients traités par Yescarta. Une hypogammaglobulinémie a été très fréquemment observée chez les patients traités par Yescarta. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement par Yescarta et le patient en cas d'anomalie doit être pris en charge en prenant des précautions contre les infections, en utilisant une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif par immunoglobulines.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques peuvent se produire avec la perfusion de Yescarta. Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO) ou à la gentamicine résiduelle présente dans Yescarta.

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs secondaires malignes peuvent se développer chez les patients traités par Yescarta. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées tout au long de la vie des patients. Si une tumeur maligne secondaire est détectée, contacter le laboratoire pharmaceutique afin d'obtenir les modalités de prélèvements d'échantillons d'analyse chez le patient.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT, pouvant être sévère, a été occasionnellement observé. Afin de minimiser le risque de SLT, les patients dont le taux d'acide urique est élevé ou dont la charge tumorale est élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou une prophylaxie alternative, avant la perfusion de Yescarta. Les signes et les symptômes du SLT doivent être surveillés et les événements doivent être gérés conformément aux recommandations habituelles.

Traitement antérieur par anti-CD19

L'expérience de Yescarta chez les patients exposés à un traitement préalable dirigé contre le CD19 est limitée. Yescarta n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie n'exprimant pas le CD19 ayant présenté une rechute suite à un traitement antérieur par anti-CD19.

Excipients

Ce médicament contient 300 mg de sodium par poche de perfusion, ce qui équivaut à 15 % de l'apport alimentaire maximal recommandé par l'OMS fixés à 2 g de sodium par adulte.

Il est prévu que les patients soient inclus et suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Yescarta.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Yescarta.

Vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants, pendant ou après un traitement par Yescarta, n'a pas été étudiée. L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant le traitement par Yescarta et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement avec Yescarta.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer procéderont à un test de grossesse avant de recevoir le traitement par Yescarta.

Voir le résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie lymphodéplétive pour toute information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent la chimiothérapie lymphodéplétive.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'exposition pour établir des recommandations sur la durée d'utilisation d'une contraception après le traitement par Yescarta.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Yescarta chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si Yescarta est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de Yescarta au fœtus par le placenta n'est pas connu. D'après son mécanisme d'action, si les cellules transduites passent la barrière placentaire, elles peuvent avoir un effet toxique sur le fœtus, y compris une lymphopénie en cellules B. Par conséquent, Yescarta n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être averties des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par Yescarta doit être discutée avec le médecin traitant.

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères traitées par Yescarta doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion de Yescarta dans le lait maternel ou sa transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de Yescarta sur la fertilité. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études effectuées chez l'animal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Yescarta a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison du risque d'effets neurologiques, y compris une altération de l'état mental ou de convulsions, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites dans cette section proviennent d'un total de 227 patients adultes traités par Yescarta dans deux essais cliniques multicentriques pivots (ZUMA-1 et ZUMA-5, qui ont inclus 108 patients traités pour un LDGCB ou un LMPCB et 119 patients atteints de LF.

Lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Yescarta dans ZUMA-1, une étude de phase 1/2 dans laquelle 108 patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B en rechute/réfractaire ont reçu des cellules CAR T positives, sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites sont celles de l'analyse de suivi à 54 mois, où la durée médiane effective de suivi était de 23,5 mois (intervalle : 0,3 à 67,8 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le CRS (93 %), les encéphalopathies (60 %) et les infections (40 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (22 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (15 %), infections bactériennes (6 %), %, infections virales (6 %), neutropénie fébrile (5 %), et fièvre (5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) non hématologiques de Grade ≥ 3 incluaient : encéphalopathie (31 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (19 %), CRS (11 %), infection bactérienne (9 %), infection virale (5 %), délire (6 %), hypotension (6 %), augmentation des transaminases (6 %) et hypertension (6 %).

Lymphome Folliculaire

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Yescarta dans ZUMA-5, étude de phase 2 dans laquelle 119 patients atteints de LF ont reçu des cellules CAR T sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites proviennent de l'analyse de suivi à 24 mois, où la durée médiane effective de suivi était de 25,9 mois (intervalle : 0,3 – 44,3 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le CRS (77 %), les infections (59 %) et l'encéphalopathie (47 %).

Des événements indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : encéphalopathie (16 %), infections à agent pathogène non spécifié (12 %), CRS (12 %), infections bactériennes (5 %), fièvre (4 %), infection virale (4 %) et thrombose (3%).

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquents ($\geq 5\%$) de grade ≥ 3 étaient les suivants : encéphalopathie (14 %), infections à agent pathogène non spécifié (11 %) et le CRS (6 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été identifiés chez les patients exposés à Yescarta dans ZUMA-1 (n=108) et ZUMA-5 (n=119) et d'après les rapports après commercialisation. Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de gravité décroissant.

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Yescarta

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infections à pathogène non spécifié Infections virales Infections bactériennes
	Fréquent	Infections fongiques

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie fébrile [#] Neutropénie [#] Lymphopénie [#] Leucopénie [#] Anémie [#] Thrombopénie [#]
	Fréquent	Coagulopathie ^a
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Syndrome de relargage cytokinique Hypogammaglobulinémie
	Fréquent	Hypersensibilité
	Peu fréquent	Lymphohistiocytose Hémophagocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Hyponatrémie [#] Hypophosphatémie [#] Hyperuricémie [#] Diminution de l'appétit ^o Perte de poids
	Fréquent	Hypokaliémie [#] Hypocalcémie [#] Hypoalbuminémie [#] Déshydratation ^p
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Délire ^y Insomnie
	Fréquent	Trouble affectif ^z
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Encéphalopathie ^s Tremblements ^u Céphalées ^t Sensations vertigineuses ^v
	Fréquent	Convulsions Hémiparésie Ataxie ^x Neuropathie périphérique ^w
	Peu fréquent	Quadriplégie Œdème de la moelle épinière Myélite Dyscalculie Myoclonie
Affections cardiaques		
	Très fréquent	Tachycardie ^b Arythmie ^c
	Fréquent	Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque ^d
Affections vasculaires		
	Très fréquent	Hypotension ^{hh} Hypertension
	Fréquent	Thrombose ⁱⁱ
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Dyspnée ^{cc} Toux ^{bb}
	Fréquent	Hypoxie ^{dd} Épanchement pleural Inflammation nasale ^{ee}
	Peu fréquent	Insuffisance respiratoire ^{ff}

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Vomissements Diarrhée ^f Constipation Douleur abdominale ^g Nausées
	Fréquent	Dysphagie* Bouche sèche ^h
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Rash ^{gg}
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Dysfonction motrice ^f Douleurs musculo-squelettiques ^g
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Insuffisance rénale ^{aa}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fièvre ^j Œdème ^k Fatigue ⁱ Frissons
	Fréquent	Douleur
	Peu fréquent	Dysfonction organique multiple
Troubles oculaires		
	Fréquent	Gêne visuelle ^e
Investigations		
	Très fréquent	Augmentation des transaminases ^{#l}
	Fréquent	Hyperbilirubinémie ^{#m}

*Les dysphagies ont été rapportées dans le cadre de toxicités neurologiques et d'encéphalopathies.

Fréquence basée sur une anomalie de grade ≥ 3 des constantes biologiques.

a. La coagulopathie inclut : coagulopathie, diminution du fibrinogène sanguin, coagulation intravasculaire disséminée, augmentation du rapport international normalisé, allongement du temps de prothrombine.

b. La tachycardie inclut la tachycardie, la tachycardie sinusale.

c. L'arythmie inclut l'arythmie, la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, la bradycardie, le bloc de branche droit, l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, extrasystoles, rythme cardiaque irrégulier, bradycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire.

d. L'insuffisance cardiaque inclut l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, la fraction d'éjection diminuée, la cardiomyopathie d'effort.

e. La déficience visuelle inclut la vision floue, l'acuité visuelle réduite.

f. La diarrhée inclut la diarrhée, la colite, l'entérite.

g. Douleur abdominale inclut Douleur abdominale, Gêne abdominale, Douleur abdominale inférieure, Douleur abdominale supérieure, Sensibilité abdominale, Dyspepsie, Gêne épigastrique.

h. Bouche sèche inclut Bouche sèche, Lèvres sèches

i. Fatigue : Fatigue, Asthénie, Diminution de l'activité, Malaise.

j. Fièvre inclut Hyperthermie, Pyrexie.

k. Œdème inclut Œdème, Œdème conjonctif, Œdème du visage, Œdème généralisé, Œdème localisé, Œdème génital, Œdème périphérique, Œdème périorbitaire, Gonflement périphérique, Œdème scrotal, Gonflement, Gonflement du visage.

l. Augmentation des transaminases comprend Augmentation des transaminases, Augmentation des enzymes hépatiques, Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase

m. L'augmentation de l'hyperbilirubinémie inclut l'hyperbilirubinémie, l'augmentation de la bilirubine sanguine.

n. Diminution des immunoglobulines : Hypogammaglobulinémie, Diminution de l'immunoglobuline G sanguine.

o. La diminution de l'appétit inclut la diminution de l'appétit, l'hypophagie.

p. La déshydratation inclut la déshydratation, l'hypovolémie.

q. Douleur musculo-squelettique inclut Arthralgie, Douleur dorsale, Douleur osseuse, Douleur au flanc, Douleur à l'aîne, Douleur musculo-squelettique thoracique, Myalgie, Douleur au cou, Arthrose, Douleur aux extrémités

r. Dysfonctionnement moteur : dysfonctionnement moteur, rigidité musculaire, spasmes musculaires, spasticité musculaire, tension musculaire, faiblesse musculaire.

s. Encéphalopathie : Encéphalopathie, Agraphie, Amnésie, Aphasie, Aphonie, Apraxie, Trouble cognitif, État confusionnel, Dépression de l'état de conscience, Trouble de l'attention, Dysarthrie, Dysgraphie, Dyskinésie, Hypersomnie, Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices du système immunitaire, Léthargie, Leucoencéphalopathie, Perte de conscience, Troubles de la mémoire, Modifications de l'état mental, Neurotoxicité, Somnolence, Troubles de l'élocution, Stupéfaction.

t. Maux de tête inclut Maux de tête, Malaise à la tête

u. Tremblement inclut Tremblement, Titubation de la tête

v. Vertiges : vertiges, présyncope, syncope, vertige.

w. Neuropathie périphérique inclut Neuropathie périphérique, Allodynie, Radiculopathie cervicale, Hyperesthésie, Hypoesthésie, Paresthésie, Parosmie, Neuropathie motrice périphérique, Neuropathie sensorielle périphérique.

- x. Ataxie : Ataxie, Trouble de l'équilibre, Trouble de la marche, Trouble vestibulaire.
- y. Le délire inclut le délire, l'agitation, le délire, la désorientation, les hallucinations, l'agitation.
- z. Trouble affectif : comportement impulsif, manie, altération de l'humeur, attaque de panique.
- aa. Insuffisance rénale : lésions rénales aiguës, augmentation de la créatinine sanguine, insuffisance rénale.
- bb. La toux inclut la toux, la toux productive, le syndrome de toux des voies aériennes supérieures.
- cc. La dyspnée inclut la dyspnée, la dyspnée d'effort.
- dd. L'hypoxie inclut l'hypoxie et la diminution de la saturation en oxygène.
- ee. L'inflammation nasale inclut la Rhinite allergique, la Rhinorrhée.
- ff. L'insuffisance respiratoire inclut l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance respiratoire aiguë.
- gg. L'éruption cutanée inclut l'éruption cutanée, la dermatite bulleuse, l'érythème, le prurit, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, l'éruption pustuleuse, le syndrome de Stevens-Johnson, l'urticaire.
- hh. Hypotension inclut Hypotension, Syndrome de fuite capillaire, Hypotension diastolique, Hypoperfusion, Hypotension orthostatique.
- ii. La thrombose inclut la thrombose, la thrombose veineuse profonde, l'occlusion du dispositif, l'embolie, la thrombose de la veine jugulaire, l'embolie périphérique, l'ischémie périphérique, l'embolie pulmonaire, la thrombose de la veine splénique, la thrombose de la veine sous-clavière, la thrombose du dispositif, l'occlusion vasculaire.

Description d'effets indésirables d'intérêt dans ZUMA-1 et ZUMA-5

Syndrome de relargage cytokinique

Un CRS est survenu chez 93 % des patients dans Zuma-1 et 77 % des patients dans ZUMA-5. Onze pour cent (11 %) des patients dans ZUMA-1 et 6 % des patients dans ZUMA-5 ont présenté un CRS de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 2 jours (intervalle : 1 à 12 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 4 jours (intervalle : 1 à 11 jours) pour les patients dans ZUMA-5 et la durée médiane était de 7,5 jours (intervalle : 2 à 29 jours, à l'exception d'une observation aberrante de 58 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 6 jours (intervalle : 1 à 27 jours) pour les patients dans ZUMA-5. Quarante-vingt-dix-huit pour cent (98 %) des patients dans ZUMA-1 et 99 % des patients dans ZUMA-5 ont eu une résolution de leur CRS.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au CRS incluaient la fièvre (90 %), l'hypotension (42 %), l'hypoxie (23 %), les frissons (23 %), la tachycardie (17%) et la tachycardie sinusale (17 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluaient : fièvre (5 %), hypoxie (3 %), hypotension (1 %), atteinte rénale aiguë (1 %), fibrillation auriculaire (1 %), flutter auriculaire (1 %), et baisse de la fraction d'éjection (1 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 66 % des patients dans ZUMA-1 et 57 % des patients dans ZUMA-5. Trente-et un pour cent (31 %) des patients dans ZUMA-1 et 16 % des patients dans ZUMA-5 ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Des toxicités neurologiques sont survenues dans les 7 premiers jours suivant la perfusion pour 93 % des patients dans ZUMA-1 et 65 % des patients dans ZUMA-5. Le délai médian de survenue était de 5 jours (intervalle : 1 à 17 jours) pour les patients dans ZUMA-1 et de 7 jours (intervalle : 1 à 177 jours) pour les patients dans ZUMA-5. La durée médiane était de 13 jours dans ZUMA-1 et 14 jours dans ZUMA-5, la résolution survenant dans les 3 semaines suivant la perfusion pour 61 % et 60% des patients respectivement.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés aux effets indésirables neurologiques incluaient : tremblements (30 %), encéphalopathie (28 %), état confusionnel (25 %), aphasie (15 %) et somnolence (12 %). Des effets indésirables neurologiques graves rapportés chez les patients traités par Yescarta incluaient encéphalopathies (12 %), état confusionnel (5 %), aphasie (3 %), agitation (2 %), somnolence (2 %), et délire (1 %).

D'autres effets indésirables neurologiques ont été rapportés moins fréquemment dans les essais cliniques et incluaient : dysphagie (5 %), myélite (0,2 %) et quadriplégie (0,2 %).

Un œdème de la moelle épinière et ICANS ont été rapportés, dans le contexte d'une toxicité neurologique après la commercialisation.

Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile a été observée chez 16 % des patients après la perfusion de Yescarta. Des infections sont survenues chez 50 % des patients. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatales) sont survenues chez 22 % des patients. Des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales de Grade ≥ 3 sont survenues chez 15 %, 7 %, et 5 %

des patients, respectivement. Le principal site d'infection était l'appareil respiratoire. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Des neutropénies, des anémies et des thrombopénies de Grade ≥ 3 sont survenues chez 60 %, 32 % et 29 % des patients, respectivement. Des neutropénies, thrombopénies et anémies prolongées (toujours présentes 30 jours après la perfusion ou survenues après le jour 30) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 26 %, 16 % et 8 % des patients, respectivement. Dans ZUMA-1, des neutropénies, thrombopénies et anémies de Grade ≥ 3 présentes après le jour 93 sont survenues chez 11 %, 7 % et 3 % des patients, respectivement. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été observée chez 16 % des patients traités par Yescarta. En cumul, 36 (33 %) sur 108 patients dans ZUMA-1 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse à 54 mois, et 32 (27 %) sur 119 patients dans ZUMA-5 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse de suivi à 24 mois. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Yescarta a été évaluée au moyen d'un dosage immuno-enzymatique (test ELISA) pour détecter les anticorps fixant le FMC63, l'anticorps d'origine du CAR anti CD19. Trois patients sur 106 dans ZUMA-1 ont été positifs à l'origine pour les anticorps anti FMC63 via un test ELISA avant d'être traités par Yescarta. Dans ZUMA-5, 13 patients sur 116 ont été testés positifs pour les anticorps dans le dépistage ELISA avant d'être traités par Yescarta, et 3 sujets qui avaient des résultats négatifs avant le traitement ont eu des résultats positifs après le traitement. Les résultats d'un test cellulaire de confirmation ont démontré que tous les patients traités par Yescarta et ayant eu un résultat ELISA positif étaient négatifs selon le test de confirmation, avant, pendant et après le traitement. Un impact sur l'efficacité ou la sécurité n'a été identifié.

Populations particulières

L'expérience avec Yescarta chez les patients ≥ 75 ans est limitée. Globalement, la sécurité et l'efficacité ont été similaires chez les patients ≥ 65 ans et chez les patients < 65 ans traités par Yescarta. Les résultats ont été comparables entre les patients, indépendamment du sexe ou entre un statut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données sur les signes de surdosage avec Yescarta.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Classe pharmaco-thérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX70.

Mécanisme d'action

Yescarta, un produit d'immunothérapie constitué de cellules T autologues génétiquement modifiées, se lie aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules CAR T anti CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3 zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19.

Effets pharmacodynamiques

Dans la phase 2 de l'étude ZUMA-1 et ZUMA-5, après la perfusion de Yescarta, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées à 4 semaines d'intervalle en mesurant l'élévation transitoire des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules dans le sang. Les taux de cytokines et de chimiokines telles qu'IL 6, IL 8, IL 10, IL 15, TNF α , IFN γ et IL2R α ont été analysés. Un pic d'élévation a été observé au cours des 14 premiers jours après la perfusion et les taux étaient généralement revenus aux valeurs initiales en 28 jours.

En raison de l'effet sur la cible hors tumeur de Yescarta, une période d'aplasie des lymphocytes B est attendue après le traitement. Parmi 73 patients atteints de LDGCB et de LMPCB ayant des échantillons évaluables à l'inclusion, 40 % avaient des lymphocytes B détectables ; l'aplasie des lymphocytes B observée chez la majorité des patients à l'inclusion était attribuée à des traitements antérieurs. Après le traitement par Yescarta, la proportion des patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 20 % avaient des lymphocytes B détectables au 3e mois, et 22 % avaient des lymphocytes B détectables au 6e mois. Le début de la restauration des lymphocytes B a été d'abord noté au 9e mois, quand 56 % des patients avaient des lymphocytes B détectables. Cette tendance à la restauration des lymphocytes B s'est poursuivie avec le temps étant donné que 64 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 18e mois, et 77 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24e mois. Les patients n'avaient pas l'obligation d'être suivis après qu'ils aient progressé ; ainsi, la majorité des patients ayant des échantillons évaluables étaient répondeurs. Parmi les 113 patients LF ayant des échantillons évaluables à l'inclusion, 75% des patients avaient des lymphocytes B détectables. Après le traitement par Yescarta, la proportion de patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 40 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 3e mois. Une restauration des lymphocytes B a été observée au fil du temps, et 61% des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24^e mois.

Les analyses réalisées pour identifier le lien entre les taux de cytokines et l'incidence du CRS ou des effets neurologiques ont montré que des taux plus élevés d'analytes sériques inflammatoires dont l'IL 6 (au pic et à l'ASC sur 1 mois), étaient corrélés aux événements indésirables neurologiques de Grade ≥ 3 et aux CRS de Grade ≥ 3 . Des taux plus élevés de multiples analytes sériques inflammatoires dont l'IL-15 étaient associés à des événements neurologiques de grade ≥ 3 et à un CRS de grade ≥ 3 dans ZUMA-1 et étaient associés à un CRS de grade ≥ 3 dans ZUMA-5.

Efficacité et sécurité clinique

Les données cliniques relatives au LDGCB, LMPGCB et LDGCB résultant de la transformation d'un lymphome folliculaire (ZUMA-1) sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de YESCARTA dans le cadre de son AMM – voir [RCP YESCARTA](#).

LF réfractaire ou en rechute (ZUMA-5)

L'efficacité et la tolérance de Yescarta chez des patients adultes atteints de LF, traités par Yescarta, ont été évaluées dans une étude de phase 2, multicentrique, mono-bras, en ouvert, chez des patients atteints de LF réfractaire ou en rechute basé sur la classification OMS de 2016.

Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans et présentaient une maladie réfractaire après au moins 2 lignes de traitement. Les traitements antérieurs devaient avoir inclus un anticorps monoclonal anti-CD20 associé à un agent alkylant (la monothérapie par anticorps anti-CD20 ne comptait pas comme ligne de traitement pour l'éligibilité). Les patients dont la maladie stable (sans rechute) plus d'un an après la fin du dernier traitement n'étaient pas considérés comme éligibles. Les patients atteints de lymphome du SNC, ayant des antécédents de greffe de cellules souches allogéniques ou ayant reçu une thérapie par cellules CAR T anti-CD19 ou autres cellules T génétiques modifiées étaient exclus. Les patients ayant des antécédents de troubles du SNC (tels que convulsions ou ischémie vasculaire cérébrale), une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 50 %, une saturation d'oxygène à l'air ambiant inférieure à 92 %, ou une maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique étaient inéligibles. L'étude excluait les patients atteints d'infections actives ou graves et les patients atteints de LF de Grade 3b. La durée de suivi effective était de 25,9 mois (intervalle : 0,3 à 44,3 mois, toujours en cours). Un résumé des caractéristiques démographiques des patients figure dans le Tableau 4.

Lors de l'analyse principale, au total 122 patients LF étaient inclus (ayant eu une leucaphérèse) dont 75 patients qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement. Au cours de la période comprise entre la date limite de l'analyse principale et la date limite de l'analyse de suivi à 24 mois, aucun autre patient atteint de FL n'a été recruté ou traité par Yescarta.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients LF de ZUMA-5 (analyse à 24 mois)

Catégorie	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (N = 122)	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse et ayant reçu ≥ 3 lignes de traitement (N = 75*)
<i>Age (ans)</i>		
Médian (min ; max)	60 (34 ; 79)	60 (34 ; 79)
≥ 65	30%	31%
Sexe masculin	60%	63%
<i>Origine ethnique</i>		
Blancs	93%	93%
Asiatiques	2%	4%
Noirs	2%	1%
<i>Score ECOG</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Forte masse tumorale, selon les critères GELF	52%	57%
Nombre médian de traitements antérieurs (min ; max)	3 (1 ; 10)	4 (3 ; 10)
Patients avec maladie réfractaire à au moins 2 lignes de traitement antérieures	30%	24%
Patients avec maladie au stade III/IV	86%	86%
Patients ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches	25%	29%
Administration antérieure d'inhibiteurs de PI3K	26%	40%
Délai de rechute après la première association de chimiothérapie anti-CD20 < 24 mois	54%	51%

* Tous les patients avec un diagnostic confirmé localement, y compris les 60 patients avec un diagnostic confirmé centralement. Nombre de patients ayant eu une leucaphérèse (n=75) et traités (n=73).

Yescarta a été administré en perfusion intraveineuse unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg, après une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse, tous deux administrés 5, 4 et 3 jours avant Yescarta. Tous les patients ont été hospitalisés pour observation pendant 7 jours au minimum après la perfusion de Yescarta. L'administration et la surveillance de Yescarta étaient les mêmes entre ZUMA-5 et ZUMA-1.

L'analyse principale a été menée quand au moins 80 patients inclus consécutivement avec un LF avaient un suivi minimum de 12 mois après la première évaluation de la réponse. Le critère principal était le taux de réponse objective (TRO). Les critères secondaires étaient le taux de réponses complètes (RC), le TRO et la RC chez les patients qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement, la DDR, la SG et la survie sans progression de la maladie (SSP) et l'incidence des événements indésirables. Trois des 122 patients FL inclus au moment de l'analyse primaire n'ont pas été traités, principalement en raison de leur inéligibilité, de l'obtention d'une RC ou d'un décès avant de recevoir le traitement.

Une analyse de suivi à 24 mois a été menée lorsque au moins 80 patients avec LF avaient un suivi minimum de 24 mois après la perfusion.

Concernant l'analyse de suivi à 24 mois, aucun patient supplémentaire n'a été traité par Yescarta. Il n'y a eu aucun échec de fabrication. Le délai médian entre la leucaphérèse et la sortie du produit était de 12 jours (intervalle : 10 à 37 jours), entre la leucaphérèse et la livraison du produit était de 17 jours (intervalle : 13 à 72 jours) et entre la leucaphérèse et la perfusion de Yescarta était de 27 jours (intervalle : 19 à 330 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg.

Lors de l'analyse principale, 122 patients LF avaient été inclus. Parmi les 75 patients LF qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement, le TRO était de 91 % et le taux de RC était de 77 %.

L'analyse de suivi à 24 mois a été effectuée sur les 122 patients FL inclus, et 119 d'entre eux avaient été traités par Yescarta. Parmi les 122 patients FL inclus, 75 avaient reçu au moins 3 lignes de

traitement antérieur, donnant lieu à un TRO de 91% et un taux de RC de 77%. La médiane de survie sans progression était de 40,2 mois. Le délai médian de réponse était de 1 mois (intervalle : 0,8 à 3,1 mois), la médiane de durée de réponse (DDR) était de 38,6 mois et la proportion de répondeurs toujours en réponse était de 56 % au 24^e mois. Vingt-neuf des 75 patients atteints de FL qui avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures ont initialement obtenu une RP, dont 19 ont ensuite obtenu une RC. L'analyse des sous-groupes incluait le TRO chez les patients réfractaires (88%), un score FLIPI ≥ 3 (94%), une charge tumorale élevée (91%), une progression de la maladie dans les 24 mois suivant la première immunothérapie (89%) et un traitement antérieur avec un inhibiteur de PI3K (90%). Les principaux résultats d'efficacité pour les patients LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitement sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résumé des résultats d'efficacité pour tous les patients LF inclus dans ZUMA-5 ayant reçu au moins 3 lignes de traitement (analyse à 24 mois)

Catégorie	Ensemble des patients ayant subi une leucaphérèse (ITT) N = 75*
TRO ^a , (%) [IC 95 %]	91% (82 ; 96)
RC (%)	77%
RP (%)	13%
Durée de réponse ^b , médiane en mois [IC 95 %] (intervalle)	38,6 (24,7 ; NE) (0,0 ; 38,6)
Réponse en cours (n)	42
Taux de rémission en cours ^b % [IC 95 %] 12 mois 18 mois 24 mois	79,5 (67,2 ; 87,6) 75,5 (62,5 ; 84,6) 67,6 (52,7 ; 78,7)

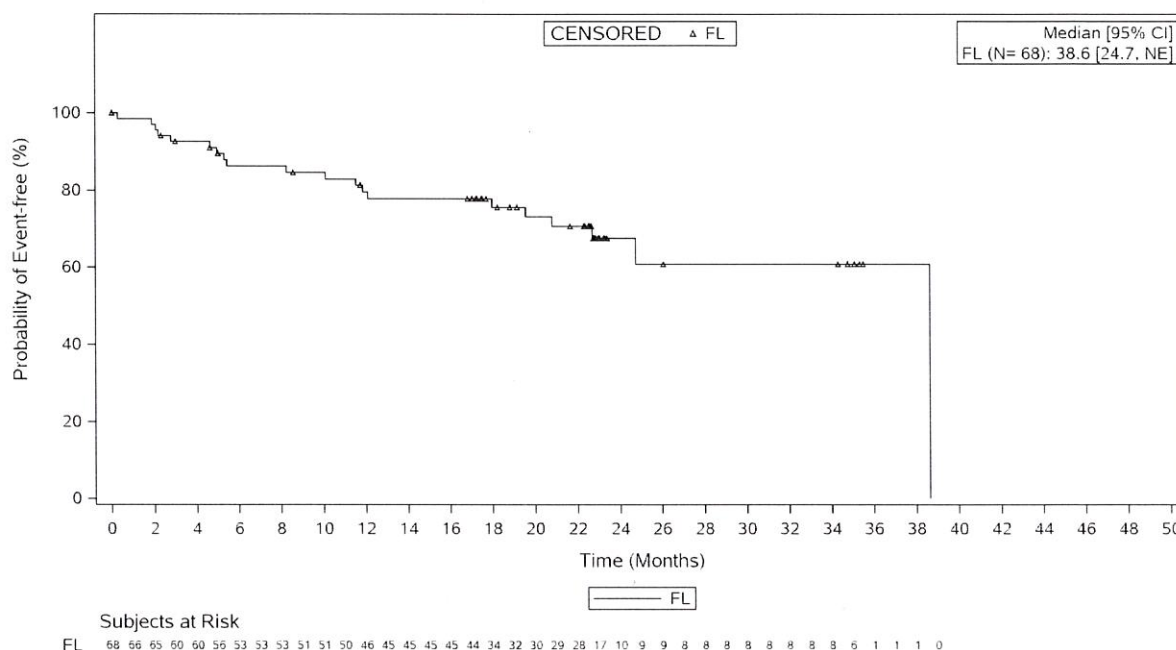
IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable ; ORR, taux de réponse objective ; RC, rémission complète ; RP, rémission partielle.

a. Selon la Classification de Lugano du Groupe de Travail International (Cheson 2014), tel qu'évalué par le Comité de contrôle radiologique indépendant.

b. Mesuré depuis la date de première réponse objective jusqu'à la date de progression de la maladie ou la date de décès.

* Tous les patients avec un diagnostic confirmé localement, y compris les 60 patients avec un diagnostic confirmé centralement. Nombre de patients ayant eu une leucaphérèse (n=75) et traités (n=73).

Figure 1 Courbe de Kaplan Meier de la DDR dans les populations ayant eu une leucaphérèse, patients avec une réponse objective (patients avec LF ayant reçu au moins 3 lignes de traitement, analyse à 24 mois, comité de contrôlé indépendant)



SCHOLAR-5

Une étude de cohorte rétrospective sur des patients adultes atteints de LF *r/r* qui ont reçu au moins trois lignes de traitement échantillonnés dans des contextes cliniques en vie réelle et un essai clinique historique (Ghione et al 2020) a été menée afin de confirmer le taux de réponse de contrôle préspecifié de 40 % et de fournir un contexte historique pour l'interprétation des résultats de ZUMA-5. L'analyse a porté sur les patients qui avaient satisfait aux principaux critères d'admissibilité de ZUMA-5. La cohorte SCHOLAR-5 était équilibrée pour les caractéristiques des patients de la population traitée dans ZUMA-5 par un score de propension sur des facteurs pronostiques pré-spécifiés, en utilisant une pondération par ratios de mortalité standardisés. La réponse et la survie sans progression après le traitement avec le traitement standard disponible ont été évaluées. Le taux de réponse était de 39,6 % [IC 95 % (25,5 % ; 53,8 %)] et le taux de RC de 20,4 % [IC 95 % (9,5 % ; 31,7 %)], avec une SSP médiane pondérée par le score de propension de 3,9 mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les pics des cellules CAR T anti-CD19 ont été observés dans les 7 à 14 premiers jours après la perfusion de Yescarta. Parmi les patients atteints de LDGCB, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang (C_{max}) était de 38,3 cellules/ μ L (intervalle : 0,8 à 1513,7 cellules/ μ L). Ce taux a diminué jusqu'à une médiane de 2,1 cellules / μ L à 1 mois (intervalle : 0 à 167,4 / μ L) et à une médiane de 0,4 cellules / μ L à 3 mois (intervalle : 0 à 28,4 cellules/ μ L) après la perfusion de Yescarta. Parmi les patients atteints de LF, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang (C_{max}) était de 37,6 cellules/ μ L (intervalle : 0,5 à 1415,4 cellules/ μ L). Le délai médian d'atteinte du pic de cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 8 jours après la perfusion (intervalle : 8 à 371 jours). A 3 mois, les taux de cellules CAR T anti-CD19 étaient retombés à des valeurs proche des valeurs basales, à une médiane de 0,3 cellules/ μ L (intervalle : 0 à 15,8 cellules/ μ L).

L'âge (intervalle : 23 à 76 ans) et le sexe n'ont eu aucun impact significatif sur l'ASC et la C_{max} de Yescarta.

Parmi les patients atteints de LDGCB et de LMPCB, le nombre des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP). Le taux médian de C_{max} des cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs (N = 71) était supérieur de 216 % au taux correspondant chez les non-répondeurs (N = 25) (43,6 cellules/ μ L contre 20,2 cellules / μ L). L'ASC_{jour 0 - 28} médiane chez les patients répondeurs (N = 71) a été supérieure de 253 % à l'ASC_{jour 0 - 28} correspondante chez les non-répondeurs (N = 25) (562,0 jours x cellules/ μ L contre 222,0 jours x cellules/ μ L).

Parmi les patients atteints de LF, les pics médians des cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs (n=112) comparés aux non-répondeurs (n=5) étaient de 38,0 cellules/ μ L et 31,3 cellules/ μ L, respectivement. Les AUC₀₋₂₈ médianes chez les répondeurs comparés aux non-répondeurs étaient de 454,8 cellules/ μ L*jours et 247,1 cellules/ μ L*jours, respectivement.

Yescarta contient des cellules T autologues humaines. Les produits métaboliques attendus sont des produits de dégradation cellulaire types qui résultent de mécanismes normaux de clairance cellulaire. Les cellules CAR T perfusées devraient donc être éliminées avec le temps.

Aucune étude n'a été réalisée avec Yescarta chez des patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Yescarta est constitué de cellules T humaines modifiées, et par conséquent il n'existe pas de tests *in vitro*, de modèles *ex vivo* ou modèle *in vivo* pour analyser rigoureusement les caractéristiques toxicologiques de ce produit d'origine humaine. De ce fait, les études toxicologiques standards utilisées pour le développement des médicaments n'ont pas été réalisées.

Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité n'a été réalisée avec Yescarta.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de Yescarta sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cryostor CS10

Chlorure de sodium

Albumine humaine

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Yescarta est stable pendant 1 an quand il est conservé congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C).

Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) après décongélation complète. Cependant, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation et la durée totale de la perfusion de Yescarta ne doit pas dépasser 30 minutes. Le produit décongelé ne doit pas être recongelé.

6.4. Précautions particulières de conservation

Les poches de Yescarta doivent être conservées dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C) et Yescarta doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de s'assurer que le patient reçoit bien des cellules autologues viables.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle comprenant un tube d'alimentation flexible scellé et deux dispositifs de perfusion, contenant environ 68 ml de dispersion cellulaire.

Chaque poche de cryoconservation est emballée individuellement dans une cassette de transport.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Une irradiation peut entraîner l'inactivation du produit.

Des précautions doivent être prises pour le transport et l'élimination de ce médicament.

Yescarta doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

Yescarta contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. La réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine doit être suivie pour tout médicament non utilisé ou déchet. Tout matériel ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.

L'exposition accidentelle à Yescarta doit être évitée. La réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine doit être suivie en cas d'exposition accidentelle, ce qui peut inclure le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés au moyen de désinfectants adaptés

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

GILEAD SCIENCES

65, QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- CIP 34009 550 574 1 3

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (CASSETTE)

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Yescarta 0,4 - 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion
axicabtagene ciloleucel (cellules CAR T+ viables)**

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Cellules T autologues transduites avec un vecteur rétroviral codant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti CD19 CD28/CD3 zêta avec une dose cible de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T anti CD19 /kg.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Cryostor CS10, albumine humaine, chlorure de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Une poche stérile pour perfusion

Contenu : 68 mL environ de dispersion cellulaire.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas irradier.

Pour usage intraveineux uniquement.

Mélanger délicatement le contenu de la poche pendant la décongélation.

NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

STOP Confirmer l'ID du patient avant la perfusion.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide $\leq -150^{\circ}\text{C}$.

Ne pas recongeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Kite Pharma EU B.V

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1299/001

13. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :

ID Kite du patient :

ID supplémentaire du patient :

Nom du patient :

Date de naissance du patient :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSEUDES**

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

POCHE DE PERFUSION

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Poche de perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Yescarta 0,4 - 2×10^8 cellules dispersion pour perfusion

axicabtagene ciloleucel (cellules CAR T+ viables)

Pour usage intraveineux uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot :

ID Kite du patient :

ID supplémentaire du patient :

Nom du patient :

Date de naissance du patient :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Une poche stérile pour perfusion.

Contenu : environ 68 mL de dispersion cellulaire.

6. AUTRES

Pour usage autologue uniquement.

Vérifier l'ID du patient.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Yescarta 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion
axicabtagene ciloleucel (cellules CAR T+ viables)

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Yescarta et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Yescarta vous soit administré ?
3. Comment Yescarta est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Yescarta ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE YESCARTA ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : L01XX70

Yescarta est un médicament de thérapie génique utilisé pour le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) agressifs touchant le tissu lymphatique (un élément du système immunitaire), qui affectent un type de globules blancs appelé les lymphocytes B et d'autres organes de votre corps. Un trop grand nombre de ces globules blancs anormaux s'accumule dans vos tissus et ils provoquent les symptômes que vous présentez. Il est utilisé pour traiter ces pathologies quand les autres médicaments disponibles ont cessé d'agir chez vous.

Le médicament est fabriqué spécialement à votre intention sous forme d'une administration unique préparée à partir de vos propres globules blancs modifiés. Il est administré par un goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine (*intraveineuse*).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE YESCARTA VOUS SOIT ADMINISTRE ?

Yescarta ne doit jamais vous être administré

- Si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez y être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Yescarta est fabriqué à partir de vos propres globules blancs et ne doit être administré qu'à vous (*usage autologue*).

Avant de recevoir Yescarta, vous devez indiquer à votre médecin si :

- Vous avez des problèmes neurologiques (tels que convulsions, accident vasculaire cérébral ou perte de mémoire) ;
- Vous avez des problèmes de reins ;
- Vous avez un faible taux de cellules sanguines (numération sanguine) ;
- Vous avez eu une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois ;
- Vous avez des problèmes au niveau du poumon, du cœur ou de la tension artérielle (augmentée ou diminuée) ;
- Vous présentez des signes ou des symptômes de réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction se produit lorsque les cellules greffées attaquent votre corps, ce qui provoque des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, une diarrhée et la présence de sang dans les selles.
- Vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent. Si vous êtes atteint(e) d'un lymphome, cela pourrait inclure une fièvre, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes et une perte de poids soudaine.
- Vous présentez une infection. L'infection sera traitée avant la perfusion de Yescarta.
- Vous présentez une infection par le virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Yescarta.

Analyses et vérifications**Avant de vous administrer Yescarta, votre médecin :**

- Vérifiera vos poumons, votre cœur et votre tension artérielle ;
- Vérifiera la présence de signes d'infection ; toute infection sera traitée avant de vous administrer Yescarta ;
- Vérifiera si votre cancer s'aggrave ;
- Vérifiera la présence de signes de réaction du greffon contre l'hôte qui peuvent se produire après une greffe ;
- Vérifiera votre sang pour évaluer la présence d'acide urique et la quantité de cellules cancéreuses dans votre sang. Ceci montrera si vous présentez un risque de développer une maladie appelée syndrome de lyse tumorale. Vous recevrez peut-être des médicaments pour aider à prévenir cette maladie.
- Vérifiera la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B, l'hépatite C ou du VIH ;
- Vérifiera si vous avez reçu une vaccination au cours des 6 semaines précédentes ou si vous prévoyez de vous faire vacciner au cours des prochains mois.

Après avoir reçu Yescarta :**Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :**

- Frissons, fatigue extrême, faiblesse, vertiges, céphalées, toux, essoufflement ou fréquence cardiaque rapide qui peuvent être des symptômes d'une affection appelée syndrome de relargage cytokinique. Prenez votre température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après le traitement par Yescarta. Si votre température est élevée, consultez votre médecin immédiatement.
- Convulsions, tremblements, difficulté d'élocution ou discours confus, perte de connaissance ou diminution de l'état de conscience, confusion et désorientation, perte de l'équilibre ou de la coordination.
- Fièvre, qui peut être le symptôme d'une infection.
- Fatigue extrême, faiblesse et essoufflement, qui peuvent être les symptômes d'un manque de globules rouges.
- Saignements ou bleus survenant plus facilement, qui peuvent être des symptômes de faibles taux sanguins de cellules appelées les plaquettes.

Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine, étant donné que le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Vous ne devez pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour des greffes.

Si un des éléments ci-dessus s'applique à votre cas (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Yescarta. Votre médecin devra peut-être prendre des précautions particulières dans votre cas pendant votre traitement avec Yescarta.

Dans certains cas, il peut s'avérer impossible de procéder à l'administration de Yescarta comme prévu. Par exemple :

- Si la perfusion de Yescarta a été retardée de plus de 2 semaines après que vous ayez reçu la chimiothérapie préparatoire (appelée chimiothérapie lymphodéplétive), vous êtes susceptible de recevoir une autre chimiothérapie préparatoire (appelée chimiothérapie lymphodéplétive).

Enfants et adolescents

- Yescarta ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Yescarta

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avant que Yescarta vous soit administré informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire comme des corticoïdes, car ces médicaments peuvent interférer avec les effets de Yescarta.

En particulier, vous ne devez pas recevoir certains vaccins appelés vaccins vivants :

- au cours des 6 semaines précédant l'administration du cycle court de chimiothérapie (appelée chimiothérapie lymphodéplétive) pour préparer votre corps à recevoir les cellules de Yescarta ;
- pendant le traitement par Yescarta ;
- après le traitement pendant le rétablissement du système immunitaire.

Informez votre médecin si vous devez vous faire vacciner.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Ceci est nécessaire parce que les effets de Yescarta chez les femmes enceintes ou qui allaitent sont inconnus, et qu'il pourrait nuire à votre enfant à naître ou à l'enfant allaité.

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte après le traitement par Yescarta, informez votre médecin immédiatement.
- Un test de grossesse devra être effectué avant de commencer le traitement. Yescarta ne peut être administré que si les résultats montrent que vous n'êtes pas enceinte.

Discutez de toute grossesse avec votre médecin si vous avez reçu Yescarta.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées, ressentir des vertiges ou présenter des tremblements après avoir reçu Yescarta. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines lourdes pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à ce que votre médecin vous indique que vous avez totalement récupéré.

Yescarta contient du sodium

Ce médicament contient 300 mg de sodium (principal composant du sel de table/de cuisine) dans chaque poche de perfusion. Cela équivaut à 15 % de l'apport journalier maximum recommandé de sodium pour un adulte.

3. COMMENT YESCARTA EST-IL ADMINISTRE ?

Yescarta vous sera toujours administré par un professionnel de santé.

- Comme Yescarta est fabriqué à partir de vos propres globules blancs, vos cellules seront prélevées sur vous afin de préparer votre médicament. Votre médecin vous prélèvera du sang au moyen d'un cathéter placé dans votre veine (une procédure appelée leucaphérèse). Une certaine quantité de vos globules blancs est séparée de votre sang et le reste de votre sang est renvoyé dans votre veine. Cette procédure peut prendre 3 à 6 heures et il peut être nécessaire de la répéter.

- Vos globules blancs sont expédiés pour fabriquer Yescarta. Trois à quatre semaines sont généralement nécessaires pour recevoir votre traitement par Yescarta, mais cette durée peut être variable.

Médicaments administrés avant le traitement par Yescarta

Pendant les 30 à 60 minutes précédant l'administration de Yescarta, vous recevrez peut-être d'autres médicaments. Ceci vise à prévenir les réactions à la perfusion et la fièvre. Ces médicaments peuvent inclure :

- Le paracétamol ;
- Un antihistaminique tel que la diphenhydramine.

Avant de recevoir Yescarta, vous recevrez d'autres médicaments dont une chimiothérapie préparatoire lymphodéplétive, qui permettront à vos globules blancs modifiés présents dans Yescarta de se multiplier dans votre corps quand le médicament vous sera administré.

Votre médecin ou infirmier/ère vérifiera soigneusement que ce médicament est bien le vôtre

Comment Yescarta vous est administré

Yescarta vous sera toujours administré par un médecin dans un établissement de santé qualifié.

- Yescarta est administré en dose unique.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera une perfusion unique de Yescarta via un cathéter placé dans une veine (perfusion *intraveineuse*) pendant environ 30 minutes.
- Yescarta est la version génétiquement modifiée de vos globules blancs. Votre professionnel de santé manipulant le traitement prendra donc les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes de protection) afin d'éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses et respectera les directives locales relatives au traitement des déchets des matières d'origine humaine pour nettoyer ou éliminer tout objet ayant été en contact avec le traitement.

Vous devez recevoir la perfusion de Yescarta dans un établissement de santé qualifié et sortirez uniquement lorsque votre médecin estimera que vous pouvez rentrer chez vous sans risque. Votre médecin peut procéder à des analyses sanguines pour rechercher des effets indésirables.

Après avoir reçu Yescarta

- Prévoyez de rester à proximité d'un hôpital pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Yescarta. Votre médecin vous recommandera de revenir à l'hôpital chaque jour pendant au moins 10 jours et envisagera la nécessité de vous hospitaliser pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion. Ceci permet au médecin de vérifier que votre traitement fonctionne et de vous aider si vous présentez un effet indésirable.

Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou l'établissement de santé qualifié dès que possible pour le reprogrammer.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Yescarta peut provoquer des effets indésirables touchant votre système immunitaire qui peuvent être graves, mettre en jeu le pronostic vital et même entraîner le décès.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Yescarta.

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10)

- Fièvre, frissons, baisse de la pression artérielle pouvant provoquer des symptômes comme des vertiges, des étourdissements, la présence de liquide dans les poumons, qui peuvent être graves, voire fatals (tous les symptômes d'une affection appelée syndrome de relargage cytokinique).
- Diminution du nombre de globules blancs, ce qui peut augmenter votre risque d'infection.

- Perte de conscience ou baisse du niveau de conscience, confusion ou perte de mémoire due à une perturbation des fonctions cérébrales, tremblements involontaires, confusion subite avec agitation, désorientation, hallucinations ou irritabilité.
- Diminution du nombre de globules rouges (cellules qui transportent l'oxygène) qui peut vous faire ressentir une fatigue extrême avec une perte d'énergie.
- Fatigue extrême.
- Diminution du nombre des cellules qui aident à la coagulation du sang (thrombopénie) ; les symptômes peuvent être un saignement excessif ou prolongé ou des hématomes.
- Douleurs musculaires et articulaires, dorsalgie.
- Fièvre ou frissons, qui peuvent être des signes d'infection.
- Maux de tête.
- Taux élevés d'acide urique ou de magnésium dans le sang. Faibles taux de sodium ou de phosphates dans le sang.
- Nausées, constipation, diarrhée, maux d'estomac ou vomissements.
- Diminution de l'appétit, perte de poids.
- Pression artérielle basse, vertiges.
- Essoufflement, toux.
- Accélération ou ralentissement du rythme cardiaque.
- Troubles du rythme cardiaque (arythmie).
- Faibles taux des anticorps appelés immunoglobulines, pouvant conduire à des infections.
- Problèmes rénaux causant une rétention de liquide et une accumulation de liquide dans les tissus (œdème) pouvant entraîner une prise de poids, des difficultés respiratoires et une oligurie (baisse du volume des urines).
- Manque d'énergie ou de force, faiblesse musculaire, difficultés à se mouvoir, spasmes musculaires.
- Éruption cutanée ou problèmes cutanés.
- Troubles du sommeil.
- Hypertension artérielle.
- Caillots sanguins : les symptômes peuvent être une douleur dans la poitrine ou le haut du dos, des difficultés respiratoires, des crachats de sang ou des crampes douloureuses, le gonflement d'une jambe, une chaleur et un assombrissement de la peau dans la zone douloureuse.
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Bouche sèche, déshydratation, déglutition difficile.
- Douleurs dans les mains ou les pieds.
- Taux élevés de bilirubine observés dans le sang. Faibles taux d'albumine, de potassium ou de calcium observés dans le sang.
- Faible taux d'oxygène dans le sang.
- Insuffisance rénale provoquant une rétention de liquide dans l'organisme pouvant être grave, et mettre en jeu le pronostic vital.
- Gonflement des membres, accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural).
- Infection pulmonaire.

- Altération de la capacité du sang à former des caillots (coagulopathie) : les symptômes peuvent être un saignement excessif ou prolongé ou des hématomes.
- Altération de la vision, rendant difficile la vision des objets (atteinte visuelle).
- Douleur.
- Arrêt brutal et inattendu du cœur (arrêt cardiaque) ; c'est un événement grave et mettant en jeu le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque.
- Convulsions.
- Incapacité de bouger un côté du corps.
- Hypersensibilité : symptômes tels que rash, urticaire, démangeaisons, gonflement et réaction anaphylactique.
- Troubles de l'humeur.
- Inflammation nasale.
- Faiblesse ou incapacité à bouger d'un côté du corps, rendant difficile l'exécution des tâches quotidiennes telles que manger ou s'habiller.
- Perte de contrôle des mouvements du corps.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Difficulté à comprendre les nombres, perte de mémoire, convulsions.
- Fonte du tissu musculaire, conduisant à la libération de fibres musculaires dans le sang.
- Dysfonctionnement d'au moins 2 organes (p. ex. foie, poumons ou reins) nécessitant un traitement et/ou des interventions médicales pour rétablir le fonctionnement normal des organes.
- Inflammation et gonflement de la moelle épinière qui peuvent provoquer une paralysie partielle ou totale des membres et du torse.
- Paralysie des quatre membres.
- État d'inflammation systémique grave.
- Incapacité de respirer par soi-même.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables listé ci-dessus. N'essayez pas de traiter vous-même ces symptômes avec d'autres médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER YESCARTA ?

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'emballage et sur la poche de perfusion.

Conserver ce produit congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide à $\leq -150^{\circ}\text{C}$ jusqu'au moment de le décongeler en vue de son utilisation.

Ne pas recongeler.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. La réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine doit être suivie pour tout médicament non utilisé ou déchet. Comme ce médicament est administré par des professionnels de santé qualifiés, ils sont responsables de l'élimination correcte du produit. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Yescarta

- La substance active est l'axicabtagene ciloleucel. Chaque poche de perfusion à usage unique spécifique au patient contient une dispersion de cellules CAR T anti-CD19 dans environ 68 mL pour une dose cible de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 positives /kg.
- Les autres composants (excipients) sont : Cryostor CS10, chlorure de sodium, albumine humaine. Voir la rubrique 2 « Yescarta contient du sodium. »

Comment se présente Yescarta et contenu de l'emballage extérieur

Yescarta est une dispersion pour perfusion, claire à opaque, blanche à rouge, fournie dans une poche de perfusion individuellement emballée dans une cassette en métal. Une poche de perfusion unique contient environ 68 mL de dispersion cellulaire.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

GILEAD SCIENCES
65, QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

GILEAD SCIENCES
65, QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Fabricant

Kite Pharma EU B.V.
TUFSTEEN 1
2132 NT HOOFFDORP
PAYS-BAS

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Il est important que vous lisiez tout le contenu de cette procédure avant d'administrer Yescarta.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

- Yescarta contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. La réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine de ce type de produit doit être respectée.
- Yescarta doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.
- Yescarta est préparé à partir de sang autologue du patient recueilli par leucaphérèse. Le produit de leucaphérèse du patient et Yescarta peuvent comporter un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de santé manipulant le produit. En conséquence, les professionnels de santé doivent prendre des précautions appropriées (port de gants et de lunettes de protection) lors de la manipulation du produit de leucaphérèse ou de Yescarta, afin d'éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.
- Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.

Préparation pour perfusion

- Vérifier que l'identité (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette de Yescarta.
- La poche de Yescarta ne doit pas être retirée de la cassette en métal si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois que l'ID du patient a été confirmée, retirer la poche de Yescarta de la cassette en métal.
- Vérifier que les informations du patient qui figurent sur l'étiquette de la cassette en métal correspondent à celles figurant sur l'étiquette de la poche.
Inspecter la poche pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine (ou contacter immédiatement Kite).
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche
- Décongeler Yescarta à environ 37 °C, dans un bain-marie ou à sec, jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion. Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules. Si des amas visibles de cellules demeurent, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Yescarta ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion. La décongélation prend 3 à 5 minutes environ.
- Une fois décongelé, Yescarta est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C-25 °C). Toutefois, la perfusion de Yescarta doit commencer dans les 30 minutes suivant la décongélation complète.

NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Administration

- Le médicament doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par Yescarta.
- Veillez à ce qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient et un équipement d'urgence soient disponibles avant la perfusion et au cours de la phase de récupération. Les hôpitaux doivent avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente. Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence Européenne des Médicaments, s'assurer que des alternatives appropriées pour prendre en charge un CRS en remplacement du tocilizumab sont disponibles sur site.
- L'identité du patient doit correspondre aux identifiants patient figurant sur la poche de perfusion.
- Yescarta est réservé à un usage autologue uniquement.
- Yescarta doit être administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex, ne possédant pas de filtre de réduction leucocytaire dans les 30 minutes par gravité ou à l'aide d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion de Yescarta pour empêcher la formation d'amas de cellules. La totalité du contenu de la poche de perfusion doit être perfusée.
- Une solution pour injection stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer par la suite. Lorsque le volume complet de Yescarta a été perfusé, la poche pour perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Élimination de Yescarta

- Tout médicament non utilisé ou déchet ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.

Exposition accidentelle

- L'exposition accidentelle à Yescarta doit être évitée. La réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine doit être suivie en cas d'exposition

accidentelle, ce qui peut inclure le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés.