

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 un produit génétiquement modifié à base de cellules autologues contenant des cellules T transduites *ex vivo* à l'aide d'un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti CD19 (ScFv) relié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3 zêta.

Composition qualitative et quantitative

Chaque poche de perfusion de Yescarta, spécifique au patient, contient de l'axicabtagene ciloleucel à une concentration dépendante du lot de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique anti-CD19 (cellules viables positives pour le CAR T). Le médicament est conditionné dans une poche de perfusion contenant au total une dispersion cellulaire pour la perfusion d'une dose cible de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T anti CD19 /kg de poids corporel (intervalle : $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T anti CD19 en suspension dans une solution Cryostor CS10.

Chaque poche de perfusion contient environ 68 mL de dispersion pour perfusion.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque poche de Yescarta contient 300 mg de sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO). Yescarta peut contenir des quantités résiduelles de gentamicine.

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 diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Yescarta doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et 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).

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de cellules viables positives pour le CAR T dans une poche de perfusion. La dose cible est de 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (dans un intervalle de $1 \times 10^6 - 2 \times$

10⁶ cellules/kg), avec un maximum de 2 × 10⁸ cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg.

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.
- A 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)

L'expérience clinique chez les patients présentant une infection active par le VIH, le VHB ou le VHC est limitée.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

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.

Mode d'administration

Yescarta doit être administré par perfusion intraveineuse.

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

Avant l'administration, il faut confirmer que l'identité du patient correspond aux informations uniques du patient figurant sur la poche de perfusion et la cassette de Yescarta.

Administration

- NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- 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.
- Pour usage autologue uniquement, vérifier que le numéro d'identification (ID) du patient correspond bien aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Yescarta.

- Une fois que la tubulure a été amorcée, perfuser la totalité du contenu de la poche de Yescarta dans les 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.

Pour les instructions détaillées concernant la préparation, l'administration, l'exposition accidentelle et l'élimination de Yescarta, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la gentamicine (une trace possible de résidu).

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.

Usage autologue

Yescarta est strictement destiné à un usage autologue et ne doit pas être administré à d'autres patients, en aucune circonstance. 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 de la cassette spécifique au patient ne correspondent pas à l'identité du patient prévu.

Surveillance après la perfusion

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 mesures 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. A 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 .	Administrar 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	Administrar 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	Administrar 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, 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. 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. 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 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 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 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 .	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 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.

Suivi à long terme

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.

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.

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. Par mesure de précaution, 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 ont été obtenues sur un total de 278 patients adultes traités par Yescarta dans deux études cliniques pivots multicentriques (ZUMA-1 et ZUMA-7).

Rechutes ou formes réfractaires de LDGCB, LMPGCB et LDGCB dérivé d'un lymphome folliculaire, après au moins deux lignes de traitement systémique

Les données de sécurité de ZUMA-1 reflètent l'exposition à Yescarta dans une étude de phase 1/2 dans laquelle 108 patients ont reçu des cellules CAR T positives, sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites sont issues de l'analyse de suivi à 54 mois, où la durée médiane actuelle de suivi était de 23,5 mois (intervalle : 0,3 – 68,2 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 (≥ 5%) 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 non-hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) incluaient : encéphalopathie (31 %), infections par des agents pathogènes non spécifiés (19 %), CRS (11 %), infection bactérienne (9 %), délire (6 %), hypertension (6 %), hypotension (6 %), augmentation des transaminases (6%) et infection virale (6 %).

LDGCB et LCBHG réfractaire ou en rechute

Les données de sécurité de ZUMA-7 reflètent l'exposition à Yescarta dans une étude de phase 3 dans laquelle 170 patients ont reçu des cellules CAR T positives, sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids. Les données décrites sont issues de l'analyse principale, où la durée médiane réelle de suivi était de 23,2 mois (intervalle : 1,5 – 41,3 mois).

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le CRS (92%), l'encéphalopathie (49%) et les infections (45%).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 54% des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 5\%$) incluaient : CRS (17%), encéphalopathie (16%), infections par des agents pathogènes non spécifiés (8%) et fièvre (6%).

Les effets indésirables non-hématologiques de Grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) incluaient : encéphalopathie (19%), infections par des agents pathogènes non spécifiés (8%), CRS (6%) et infections bactériennes (5%).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés chez les patients exposés à Yescarta dans ZUMA-1 (n=108) et ZUMA-7 (n=170) et rapportés depuis la 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 $< 1/100$). 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
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Leucopénie [#] Lymphopénie [#] Neutropénie [#] Anémie [#] Thrombopénie [#]
	Fréquent	Coagulopathie ^a
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Syndrome de relargage cytokinique Diminution du taux d'immunoglobulines ^b
	Peu fréquent	Lymphohistiocytose hémophagocytaire Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Diminution de l'appétit Hypophosphatémie [#] Hyponatrémie [#] Hyperglycémie [#] Perte de poids
	Fréquent	Déshydratation Hypocalcémie [#] Hypoalbuminémie [#]

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Délire ^c Insomnie
	Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Encéphalopathie ^d Céphalées ^e Tremblements ^f Sensations vertigineuses ^g
	Fréquent	Ataxie ^h Neuropathie périphérique ⁱ Convulsions Myoclonie Paralysie faciale ^j
	Peu fréquent	Œdème de la moelle épinière Myélite Quadriplégie Dyscalculie
Affections cardiaques		
	Très fréquent	Tachycardie ^k Arythmie ^l
	Fréquent	Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque ^m
Affections vasculaires		
	Très fréquent	Hypotension ⁿ Hypertension
	Fréquent	Thrombose ^o
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Toux ^p Dyspnée ^q
	Fréquent	Insuffisance respiratoire ^r Hypoxie ^s Épanchement pleural
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Diarrhée ^t Nausée Vomissement Constipation Douleur abdominale ^u Bouche sèche ^v
	Fréquent	Dysphagie*
Troubles hépatobiliaires		
	Très fréquent	Augmentation des transaminases ^w
	Fréquent	Hyperbilirubinémie ^x
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Rash ^y
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques ^z Dysfonction motrice ^{aa}
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Insuffisance rénale ^{bb}
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fatigue ^{cc} Fièvre ^{dd} Œdème ^{ee} Frissons

Seules les cytopénies ayant entraîné (i) des séquelles cliniques nouvelles ou aggravées ou (ii) ayant nécessité un traitement ou (iii) un ajustement du traitement en cours sont incluses dans le Tableau 3.

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

#Fréquence basée sur les anomalies biologiques de grade ≥ 3

a. Coagulopathie inclut les troubles de la coagulation, la diminution du fibrinogène sanguin, l'augmentation du fibrinogène sanguin, la coagulation intravasculaire disséminée, l'hypofibrinogénémie, l'augmentation de l'INR, diminution du taux de prothrombine, allongement du temps de Quick.

b. Diminution du taux d'immunoglobulines inclut l'hypogammaglobulinémie, la diminution du taux des immunoglobulines G dans le sang.

c. Délire inclut le délire, l'agitation, les illusions, la désorientation, les hallucinations, l'agitation.

d. Encéphalopathie inclut l'encéphalopathie, l'altération du niveau de conscience, l'amnésie, l'aphasie, l'apraxie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, la baisse du niveau de conscience, les troubles de l'attention, la dysarthrie, la dysgraphie, la dyskinésie, la dyspraxie, l'hypersomnie, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de connaissance, l'altération de la mémoire, troubles mentaux, les changements de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, ralentissement de l'élocution, la somnolence, la stupeur, l'encéphalopathie toxique.

e. Céphalées inclut les céphalées, la gêne céphalique, les céphalées de tension nerveuse.

f. Tremblements inclut les tremblements, le dodelinement de la tête.

g. Sensations vertigineuses inclut les étourdissements, l'hypotension orthostatique, la pré-syncope, la syncope, les vertiges.

h. Ataxie inclut l'ataxie, les troubles de la marche.

i. Neuropathie périphérique inclut l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la radiculopathie lombaire, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la neuropathie périphérique motrice, la neuropathie périphérique sensitive, la paralysie de Zenker.

j. Paralysie faciale inclut la paralysie faciale, la parésie faciale.

k. Tachycardie inclut la tachycardie, la tachycardie orthostatique, la tachycardie sinusale.

l. Arythmie inclut l'arythmie, la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire, la bradycardie, le bloc de branche droit, la prolongation du segment QT, les extrasystoles, l'accélération du rythme cardiaque, les irrégularités du rythme cardiaque, la bradycardie sinusale, les extrasystoles supraventriculaires, la tachycardie supraventriculaire, l'arythmie ventriculaire, les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire.

m. Insuffisance cardiaque inclut l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, la diminution de la fraction d'éjection.

n. Hypotension inclut l'hypotension, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension diastolique, l'hypotension orthostatique.

o. Thrombose inclut la thrombose, la thrombose des veines axillaires, la thrombose de la veine brachio-céphalique, les thromboses veineuses profondes, l'occlusion d'un dispositif, l'embolie, la thrombose de la veine jugulaire, l'embolie périphérique, l'embolie pulmonaire, la thrombose de la veine splénique, la thrombose de la veine sous-clavière, la thrombose sur dispositif.

p. Toux inclut la toux, la toux productive, la toux d'irritation des voies aériennes supérieures.

q. Dyspnée inclut la dyspnée, la dyspnée d'effort.

r. Insuffisance respiratoire inclut l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance respiratoire aiguë.

s. Hypoxie inclut l'hypoxie, la diminution de la saturation en oxygène.

t. Diarrhée inclut la diarrhée, la colite, l'entérite.

u. Douleurs abdominales inclut les douleurs abdominales, la gêne abdominale, les douleurs abdominales basses, les douleurs abdominales hautes, la dyspepsie.

v. Bouche sèche inclut la sécheresse de la bouche, la sécheresse des lèvres.

w. Augmentation des transaminases inclut l'augmentation des transaminases, l'augmentation des enzymes hépatiques, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase.

x. Hyperbilirubinémie inclut l'hyperbilirubinémie, l'augmentation de la bilirubine dans le sang.

y. Rash inclut le rash, le rash au site d'application, la dermatite, la dermatite allergique, la dermatite bulleuse, l'érythème, le prurit, le rash érythémateux, le rash maculaire, le rash maculo-papuleux, le rash prurigineux, l'urticaire.

z. Douleurs musculo-squelettiques inclut les douleurs musculo-squelettiques, l'arthralgie, l'arthrite, les douleurs dorsales, les douleurs de flanc, les douleurs à l'aîne, les douleurs thoraciques musculo-squelettiques, les douleurs de poitrine, les myalgies, les douleurs au cou, les acrodynies.

aa. Dysfonction motrice inclut les contractions musculaires involontaires, les spasmes musculaires, la spasticité musculaire, les raideurs musculaires, les secousses musculaires, la faiblesse musculaire.

bb. Insuffisance rénale inclut l'augmentation de la créatinine sanguine, les lésions rénales aiguës.

cc. Fatigue inclut la fatigue, l'asthénie, le malaise.

dd. Fièvre inclut la pyrexie.

ee. Œdème inclut l'œdème, l'œdème facial, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, les gonflements périphériques, l'œdème pulmonaire, la surcharge hydrique, l'hypervolémie, l'œdème génital.

Description d'effets indésirables d'intérêt de ZUMA-1 et ZUMA-7

Syndrome de relargage cytokinique

Un CRS est survenu chez 92 % des patients. Huit pour cent (8 %) des patients ont présenté un CRS de Grade ≥ 3 (sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal). Le délai médian de survenue était de 3 jours (intervalle : 1 à 12 jours) et la durée médiane était de 7 jours (intervalle : 2 à 58 jours). Quarante-vingt-dix-neuf pour cent (99 %) des patients ont eu une résolution de leur CRS.

Les signes ou symptômes les plus fréquemment ($\geq 20\%$) associés au CRS incluaient la fièvre (93%), l'hypotension (44 %), les frissons (23%), la tachycardie sinusale (22%) et l'hypoxie (21%). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluaient : atteinte rénale aiguë, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypotension, hypoxie et LHH/SAM. 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 63% des patients. Vingt-cinq pour cent (25%) des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 6 jours (intervalle : 1 à 133 jours). La durée médiane était de 10 jours (intervalle : 1 à 817 jours).

Les signes ou symptômes les plus fréquemment ($\geq 5\%$) associés aux effets indésirables neurologiques incluaient : tremblements (28%), état confusionnel (25%), encéphalopathie (24%), aphasie (20%), somnolence (13%), agitation (7%), changements de l'état mental (5%) et altération de la mémoire (5%). Des effets indésirables graves ($\geq 1\%$), incluant encéphalopathie (13%), aphasie

(5%), état confusionnel (4%), somnolence (3%), agitation (2%), tremblements (2%), délire (1%), baisse du niveau de conscience (1%), dysarthrie (1%), hémiparésie (1%), hypoesthésie (1%), léthargie (1%), altération de la mémoire (1%), changements de l'état mental (1%) et convulsions (1 %) ont été rapportés chez les patients traités par Yescarta.

D'autres effets indésirables neurologiques ont été rapportés moins fréquemment dans les essais cliniques et incluaient : dysphagie (2%), myélite (0,4%) et quadriplégie (0,2%).

Un œdème de la moelle épinière a été rapporté, 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 14% des patients après la perfusion de Yescarta. Des infections sont survenues chez 43% des patients. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatales) sont survenues chez 19% des patients. Des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales de Grade ≥ 3 sont survenues chez 12%, 6% et 5% des patients, respectivement. Le principal site d'infection par agent pathogène non spécifié était l'appareil respiratoire. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Des neutropénies (y compris des neutropénies fébriles), des anémies et des thrombopénies de Grade ≥ 3 sont survenues chez 72%, 35% et 24% des patients, respectivement. Des neutropénies, thrombopénies et anémies prolongées (toujours présentes 30 jours après la perfusion ou une survenue après le jour 30) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 26%, 13% et 6% des patients, respectivement. Dans ZUMA-1, au moment de l'analyse de suivi à 24 mois, 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 est survenue chez 13% des patients traités par Yescarta. En cumul, 33 (31%) sur 108 patients dans ZUMA-1 ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse à 24 mois et 28 (16%) sur 170 patients dans ZUMA-7 traités par Yescarta ont reçu un traitement intraveineux par immunoglobulines au moment de l'analyse principale. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Dans ZUMA-7, les patients ont reçu, après randomisation, une perfusion unique de Yescarta ou un traitement standard (TS) (défini comme étant 2 à 3 cycles d'immunochimiothérapie standard [R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, ou R-GDP] suivis d'une thérapie à haute dose [THD] et d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue chez ceux qui présentaient une réponse clinique). Le Tableau 4 présente les effets indésirables d'intérêt observés avec Yescarta comparé au TS.

Tableau 4 : Effets indésirables d'intérêt* observés avec Yescarta versus TS dans ZUMA-7**

Classe de Système d'Organes (SOC) Effet indésirable	Yescarta (n=170)	TS (n=168)
Infections et infestations		
Infections virales	16%	5%
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Leucopénie [#]	95%	56%
Lymphopénie [#]	99%	68%
Neutropénie [#]	94%	51%
Thrombopénie [#]	26%	63%
Affections du système immunitaire		
Syndrome de relargage cytokinique	92%	0%
Baisse des immunoglobulines ^a	11%	1%
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyponatrémie [#]	12%	2%
Affections du système nerveux		
Encéphalopathie ^b	49%	8%

Classe de Système d'Organes (SOC) Effet indésirable	Yescarta (n=170)	TS (n=168)
Tremblements ^c	25%	1%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux ^d	27%	11%
Affections gastro-intestinales		
Nausées	34%	69%
Vomissements	15%	33%
Constipation	20%	35%
Troubles hépatobiliaires		
Augmentation des transaminases ^e	21%	11%
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale ^f	9%	19%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^g	44%	57%
Fièvre ^h	16%	26%

Seules les cytopénies ayant entraîné (i) des séquelles cliniques nouvelles ou aggravées ou (ii) ayant nécessité un traitement ou (iii) un ajustement du traitement en cours sont incluses dans le Tableau 4.

[#] Fréquence basée sur une anomalie biologique de Grade ≥ 3

* Effets indésirables présentant une différence de fréquence $\geq 10\%$ entre les bras de traitement.

**TS défini comme étant 2 à 3 cycles d'immunochimiothérapie standard [R-ICE, R-DHAP, R ESHAP, ou R-GDP] suivis d'une thérapie à haute dose [THD] et d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue chez ceux qui présentaient une réponse clinique.

a. Baisse des immunoglobulines inclut l'hypogammaglobulinémie et la baisse des immunoglobulines G dans le sang.

b. Encéphalopathie inclut l'encéphalopathie, l'altération du niveau de conscience, l'amnésie, l'aphasie, l'apraxie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, la baisse du niveau de conscience, les troubles de l'attention, la dysarthrie, la dysgraphie, la dyskinésie, la dyspraxie, l'hypersomnie, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de connaissance, l'altération de la mémoire, troubles mentaux, les changements de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, ralentissement de l'élocution, la somnolence, la stupeur, l'encéphalopathie toxique.

c. Tremblement inclut les tremblements, le dodelinement de la tête.

d. Toux inclut la toux, la toux productive, la toux d'irritation des voies aériennes supérieures.

e. Augmentation des transaminases inclut l'augmentation des transaminases, l'augmentation des enzymes hépatiques, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase

f. Insuffisance rénale inclut l'augmentation de la créatinine sérique et les lésions rénales aiguës.

g. Fatigue inclut la fatigue, l'asthénie, le malaise.

h. Fièvre inclut la pyrexie.

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. Onze patients sur 278 (4%) ont été testés positifs pour les anticorps anti-FMC63 avant d'être traités par Yescarta dans ZUMA-1 et ZUMA-7, et un patient (1%) dans ZUMA-7 qui avait un résultat négatif au test ELISA avant le traitement a montré un résultat positif au test, après traitement. Les résultats d'un test cellulaire de confirmation, utilisant une partie du CAR extracellulaire correctement repliée (ScFv, région charnière et domaine de liaison), ont démontré que tous les patients traités par Yescarta qui avaient un résultat positif au test ELISA étaient négatifs pour les anticorps, à tous les temps testés. Il n'existe aucune preuve que la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance de Yescarta, ou que la tolérance ou l'efficacité de Yescarta, soit altérée chez ces patients.

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

Après la perfusion de Yescarta, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées en mesurant l'élévation transitoire des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules dans le sang sur un intervalle de 4 semaines. 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.

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 post-perfusion plus élevés (au pic et à l'ASC sur 1 mois) de multiples analytes immunomodulateurs et pro-inflammatoires étaient associés à des effets indésirables neurologiques de Grade ≥ 3 ou à un CRS de Grade ≥ 3 dans ZUMA-1 et ZUMA-7.

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 dans ZUMA-1 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 3^e mois, et 22 % avaient des lymphocytes B détectables au 6^e mois. Le début de la restauration des lymphocytes B a été d'abord noté au 9^e 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 18^e mois, et 77 % des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24^e mois. Parmi 141 patients dans ZUMA-7 ayant des échantillons évaluables à l'inclusion, 57% avaient des lymphocytes B détectables. Après le traitement par Yescarta, la proportion de patients ayant des lymphocytes B détectables a diminué : 38% avaient des lymphocytes B détectables au 3^e mois et 41% avaient des lymphocytes B détectables au 6^e mois. Le début de la restauration des lymphocytes B a été noté au 9^e mois, où 58% avaient des lymphocytes B détectables. Cette tendance de la restauration des lymphocytes B s'est poursuivie dans le temps, puisque 64% des patients avaient des lymphocytes B détectables au 18^e mois et 84% des patients avaient des lymphocytes B détectables au 24^e 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.

Efficacité et sécurité clinique

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

LDGCB et LCBHG réfractaire ou en rechute (ZUMA-7)

La sécurité et l'efficacité de Yescarta chez des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B (LGCB) r/r ont été démontrées dans une étude de Phase 3 randomisée, en ouvert, multicentrique (ZUMA-7). Les patients inclus étaient principalement atteints des sous-types LDGCB et LCBHG selon la classification de l'OMS 2016, et tous les patients avaient reçu en première ligne du rituximab et une chimiothérapie à base d'anthracycline. Au total, 359 patients ont été randomisés à un ratio de 1/1 pour recevoir une perfusion unique de Yescarta ou un TS (défini ainsi : 2 à 3 cycles d'immunochimiothérapie standard [R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, ou R-GDP] suivis d'une thérapie à haute dose [THD] et d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue chez ceux qui présentaient

une réponse clinique). La randomisation a été stratifiée par réponse au traitement de première ligne (réfractaire primaire, vs rechute après ≤ 6 mois de traitement de première vs rechute après > 6 et ≤ 12 mois de traitement de première ligne) et par indice pronostique international (IPI) corrigé de l'âge en seconde ligne (0 à 1 vs 2 à 3) tels qu'évalués au moment de la sélection. Les critères d'exclusion de l'étude étaient une précédente greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), la présence de cellules malignes dans le liquide céphalorachidien ou de métastases cérébrales, un score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , et tout antécédent de lymphome du système nerveux central. Les patients présentant une infection active ou grave étaient exclus ; toutefois, les patients atteints d'infection urinaire simple ou de pharyngite bactérienne non compliquée pouvaient être inclus s'ils répondaient au traitement en cours.

Après la chimiothérapie lymphodéplétive, Yescarta a été administré en perfusion intraveineuse unique, à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg (dose maximum : 2×10^8 cellules). La chimiothérapie lymphodéplétive consistait en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse, tous deux administrés le 5^e, le 4^e et le 3^e jour avant Yescarta. Une thérapie de transition non modificatrice de la maladie, limitée aux corticoïdes, pouvait être administrée entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive pour les patients présentant une haute charge tumorale à la sélection.

Dans la population totale d'étude, l'âge médian était de 59 ans (intervalle : 21 - 81 ans) ; 66% étaient de sexe masculin et 83% étaient des blancs. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient un LGCB primo-réfractaire et 26% des patients avaient rechuté dans les 12 mois suivant le traitement de première ligne. Les patients avaient un score IPI de seconde-ligne, corrigé de l'âge, de 0-1 (55%) ou 2-3 (45%) et un score de performance ECOG de 0 (54%) ou 1 (46%). La durée médiane d'étude était de 24,9 mois.

Les patients dans les bras Yescarta et TS ont été classifiés en LDGCB NS/sans autre classification possible (126 patients et 120 patients, respectivement) ; LDGCB dérivé d'un lymphome folliculaire (19 patients et 27 patients, respectivement) ; LCBHG avec réarrangements *MYC*, *BCL2* et/ou *BCL6* (double- et triple-hit) (31 patients et 25 patients, respectivement) ou LCBHG, NS (1 patient dans le bras TS) ; les patients restants ont été classifiés comme "confirmé", "manquant" ou "autre".

Sur les 180 patients randomisés au bras Yescarta, 178 ont subi une leucaphérèse et 170 ont été traités par Yescarta. Parmi les patients traités, 60 (33%) ont reçu une corticothérapie de transition. Il n'y a pas eu d'échec de fabrication. Huit patients (4%) n'ont pas été traités après la leucaphérèse, principalement à cause d'une progression de la maladie, d'événements indésirables graves, ou du décès. Le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 13 jours (intervalle : 10 - 24 jours), et entre la leucaphérèse et la perfusion de Yescarta de 26 jours (intervalle : 16 – 52 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Les 170 patients qui ont reçu Yescarta ont tous été suivis dans un centre de soins pendant 7 jours au minimum. Sur les 179 patients randomisés au bras TS, 36% ont reçu une THD suivi d'une GCS autologue et 56% des patients ont reçu une immunothérapie cellulaire après une absence de réponse ou une rechute après la randomisation au TS.

Le critère de jugement principal était la survie sans événement (SSE), déterminée par une revue centralisée en aveugle. Le résumé des résultats d'efficacité dans la population totale est présenté dans le Tableau 5 et la courbe de Kaplan-Meier de la SSE est présentée dans la Figure 1. Le taux de survie sans événement à 24 mois était de 40,5% [IC 95% : 33,2, 47,7] dans le bras Yescarta et de 16,3% [IC 95% : 11,1, 22,2] dans le bras TS. La SSP médiane dans le bras Yescarta était de 14,7 mois (IC 95% : 5,4, NE) contre 3,7 mois (IC 95% : 2,9, 5,3) dans le bras TS (HR : 0,490 [IC 95% : 0,368, 0,652]). Une efficacité comparable a été observée dans différents sous-groupes sélectionnés, comme le montre la Figure 2. Lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée au moment de l'analyse principale de la SSE, les données de survie globale n'étaient pas mûres. Chez les patients atteints de LCBHG confirmé par le laboratoire central, Yescarta a démontré une amélioration de la SSE comparé au TS (HR : 0,285 [IC 95% : 0,137, 0,594]). Le TRO était de 81% (IC 95% : 62,5%, 92,5%) et le taux de RC était de 68% (IC 95% : 48,6%, 83,3%) chez les patients traités par Yescarta contre 42% (IC 95% : 23,4%, 63,1%) et 23% (IC 95% : 9,0%, 43,6%) respectivement dans le bras TS.

Tableau 5. Résumé des résultats d'efficacité pour ZUMA-7 (Analyse principale)

	Yescarta N = 180	Traitement Standard N = 179

Survie sans événement		
Nombre d'événements (%)	108 (60)	144 (80)
Médiane, mois [IC 95%] ^a	8,3 [4,5 ; 15,8]	2,0 [1,6 ; 2,8]
HR stratifié [IC 95%]	0,398 [0,308 ; 0,514]	
P stratifié (test log-rank)	<0,0001	
Taux de réponse objective (%) [IC 95%]	83 [77,1 ; 88,5]	50 [42,7 ; 57,8]
Rapport de cotes [IC 95%]	5,31 [3,08 ; 8,90]	
P stratifié (test de CMH)	<0,0001	
Taux de réponse complète (%)	65 [57,6 ; 71,9]	32 [25,6 ; 39,8]
Taux de réponse partielle (%)	18 [13,0 ; 24,8]	18 [12,6 ; 24,3]

IC, intervalle de confiance ; NE, non évaluable ; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Événement dans ZUMA-7

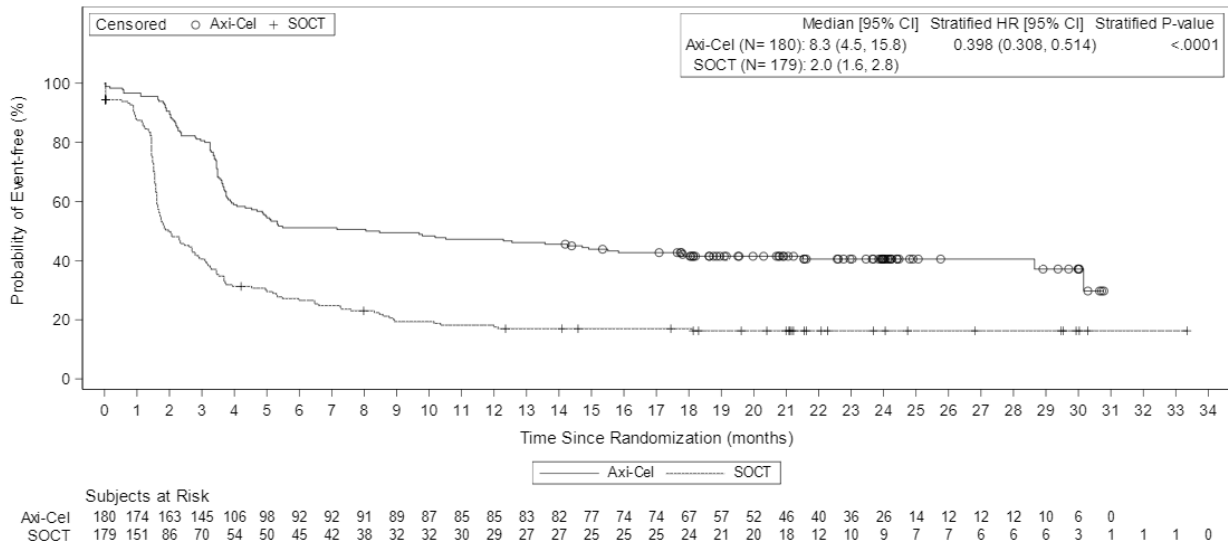
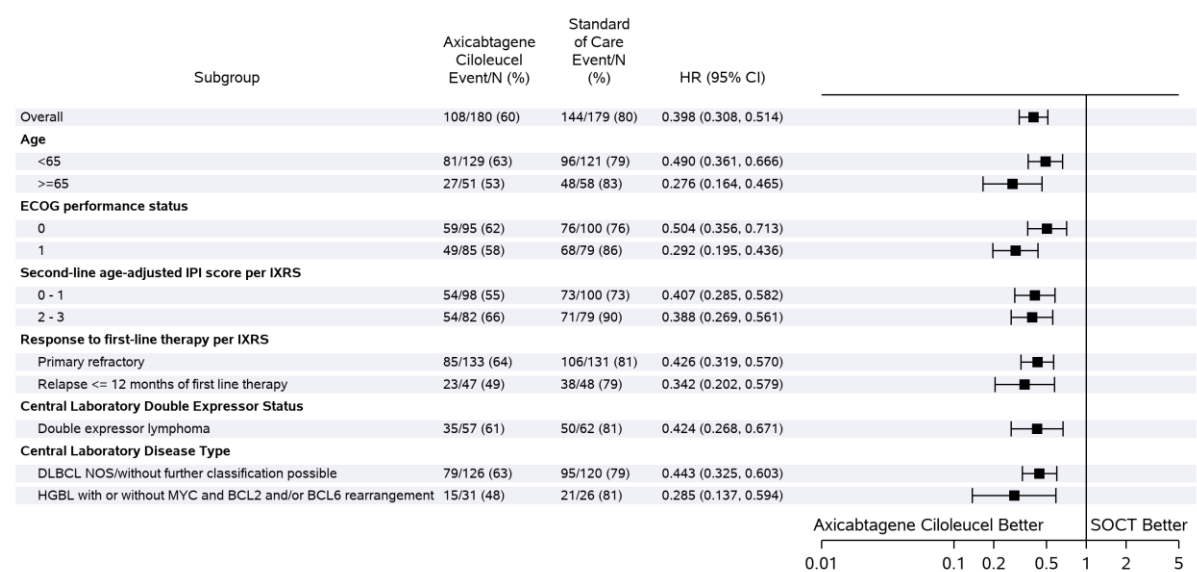


Figure 2. Forest Plot de la Survie Sans Événement dans des sous-groupes sélectionnés dans ZUMA-7



IC, intervalle de confiance ; IxRS, système de réponse vocale/par web interactif.

Le type de lymphome a été confirmé par le laboratoire central pour 303 patients sur 359, les patients restants ont été classés par le laboratoire central comme non confirmé, manquant ou autre.

Les résultats perçus par les patients (*patient-reported outcomes*) ont permis de mesurer la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) des patients, avec des hypothèses pré-spécifiées concernant la qualité de vie liée à l'état de santé général et la fonction physique du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-5L. Une différence significative au plan clinique (≥ 10 points) et statistique a été observée pour les variations moyennes des scores entre la visite initiale et le 100^e jour (J100) avec Yescarta comparé au TS pour l'état de santé général EORTC/QoL (différence estimée 18,1 [IC 95% : 12,3, 23,9], p ajusté $< 0,0001$), le domaine fonctionnement physique EORTC (différence estimée 13,1 [IC 95% : 8,0, 18,2], p ajusté $< 0,0001$). Une différence significative au plan clinique (≥ 7 points) et statistique a été observée pour le score EVA EQ-5D-5L (13,7 [IC 95% : 8,5, 18,8], p ajusté $< 0,0001$) en faveur de Yescarta. Il est également apparu une différence cliniquement et statistiquement significative pour la variation moyenne des scores entre la visite initiale et J150 pour les patients Yescarta dans le score EVA EQ-5D-5L (11,3 [IC 95% : 5,4, 17,1], p ajusté = 0,0004). Les données ont montré également un retour plus rapide à la QoL à l'inclusion avec Yescarta, comparé au TS.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a fait grâce de l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Yescarta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des néoplasmes à cellules B matures (voir section 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Yescarta contient des cellules T autologues humaines. Les produits résiduels 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.

Cinétique cellulaire

Après la perfusion de Yescarta, les cellules CAR T anti-CD19 ont présenté une expansion initiale rapide suivie d'une diminution vers les taux quasi-initiaux 3 mois après la perfusion. Les pics des cellules CAR T anti-CD19 ont été observés dans les 7 à 14 premiers jours après le jour de la perfusion de Yescarta. L'âge (intervalle : 21 à 80 ans) et le sexe n'ont eu aucun impact significatif sur l'ASC et la C_{max} de Yescarta.

Parmi les patients de ZUMA-1, le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang 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 de ZUMA-7, la C_{max} médiane de cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 25,84 cellules/ μ L (intervalle : 0,04 - 1173,25 cells/ μ L), qui a diminué vers les taux initiaux chez les patients évaluable au 3^e mois (0,35 cellules/ μ L; intervalle : 0,00 - 28,44 cellules/ μ L) mais était toujours détectable chez 12 des 30 patients évaluable au 24^e mois après traitement.

Parmi les patients de ZUMA-1, le nombre des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP). La C_{max} médiane 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_{0 - 28} médiane chez les patients répondeurs ($N = 71$) a été supérieure de 253 % à l'ASC_{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 de ZUMA-7, le nombre de cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP). La C_{max} médiane des cellules CAR T anti-CD19 chez les répondeurs ($n=142$) était supérieure d'environ 275% au taux correspondant chez les non-répondeurs ($n=20$) (28,9 cellules/ μ L vs 10,5 cellules/ μ L). L'ASC_{0 - 28} chez les patients répondeurs ($n=142$) était supérieure d'environ 417% à la valeur correspondante chez les non-répondeurs ($n=20$) (292,9 jours x cellules/ μ L vs 70,1 jours x cellules/ μ L).

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 (contient du DMSO)

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

1 an

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.

6.4. Précautions particulières de conservation

Les poches de Yescarta doivent être conservées dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ 150 °C) et doivent rester congelées jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de s'assurer que les cellules autologues viables soient disponibles pour l'administration au patient. Ne pas recongeler après décongélation.

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.

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

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

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 avant l'administration

- 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).

Décongélation

- 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.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés en tant que déchets potentiellement infectieux conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle la réglementation en vigueur en matière de traitement de matière d'origine humaine doit être suivie. 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 x 10⁸ 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 x 10⁶ 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 THERMOSOUEDES

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 x 10⁸ 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

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 - 2×10^8 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 diffus à grandes cellules B (LDGCB) agressif 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.

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 ADMINISTRÉ ?

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, du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la gentamicine résiduelle

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. Ce médicament contient également du DMSO et de la gentamicine résiduelle qui peuvent causer des réactions d'hypersensibilité sévères.

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.

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) ;
- Perte de conscience ou baisse du niveau de conscience, confusion ou perte de mémoire due à des troubles fonctionnels du cerveau, élocution difficile ou pâteuse, tremblements involontaires, convulsions, confusion subite avec agitation, désorientation, hallucination ou irritabilité.
- Fièvre ou frissons, qui peuvent être des signes d'infection.
- Diminution du nombre de globules rouges (cellules qui transportent l'oxygène) qui peut vous faire ressentir une fatigue extrême avec une perte d'énergie.
- Pression artérielle basse, vertiges.

- Nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements.
- Maux de tête.
- Nombre anormalement bas de globules blancs, ce qui peut augmenter votre risque d'infections.
- Taux élevés de sucre (glucose) montrés par des analyses sanguines. Faibles taux de sodium ou de phosphate montrés par des analyses sanguines.
- Rythme cardiaque rapide ou lent.
- Rythme cardiaque irrégulier (arythmie)
- Diminution du nombre des cellules qui aident à la coagulation du sang (thrombocytopénie) : les symptômes peuvent inclure un saignement excessif ou prolongé ou l'apparition d'hématomes.
- Essoufflement, toux.
- Éruption cutanée ou problèmes de peau.
- Faibles taux des immunoglobulines montrés par des analyses sanguines, pouvant conduire à des infections.
- Problèmes rénaux entraînant la rétention d'eau par votre organisme, l'accumulation de liquide dans les tissus (œdème), ce qui peut conduire à une prise de poids et à des difficultés respiratoires ainsi qu'à une baisse du volume des urines.
- Pression artérielle élevée.
- Douleurs dans les muscles, les articulations, les os, les bras, les mains, les jambes, le dos et les pieds.
- Fatigue extrême.
- Diminution de l'appétit, perte de poids.
- Augmentation des enzymes hépatiques montrée par des analyses sanguines.
- Difficultés à dormir.
- Manque d'énergie ou de force, faiblesse musculaire, difficultés à se déplacer, spasmes musculaires.
- Bouche sèche.

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

- Perte de contrôle des mouvements corporels.
- Douleurs nerveuses.
- Perte de mobilité des muscles faciaux.
- Liquide autour des poumons (épanchement pleural).
- Arrêt brutal et inattendu du cœur (arrêt cardiaque) ; c'est un événement grave et mettant en jeu le pronostic vital.
- Insuffisance cardiaque.
- Difficulté à avaler.
- Baisse des taux de calcium ou d'albumine montrés par des analyses sanguines.
- Taux élevés de bilirubine montrés par des analyses sanguines.
- Caillots sanguins : les symptômes peuvent inclure une douleur dans la poitrine ou le haut du dos, des difficultés respiratoires, un crachement de sang ou des crampes douloureuses, le gonflement d'une seule jambe, une peau chaude et foncée autour de la zone douloureuse.
- Anxiété.
- Altération de la capacité du sang à former des caillots (coagulopathie) : les symptômes peuvent inclure un saignement excessif ou prolongé ou l'apparition d'hématomes.

- Déshydratation.
- Essoufflement (insuffisance respiratoire).
- Diminution de l'oxygène atteignant les tissus : les symptômes peuvent inclure une altération de la coloration de la peau, un état confusionnel, une respiration rapide.

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

- Faiblesse ou incapacité à mouvoir un côté du corps, ce qui rend difficile des activités quotidiennes telles que manger ou s'habiller.
- Difficulté à comprendre les nombres.
- Symptômes d'hypersensibilité tels que rash, urticaire, démangeaisons, gonflement et réaction anaphylactique.
- Inflammation et gonflement de la moelle épinière qui peuvent provoquer une paralysie partielle ou totale des membres et du torse.

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.

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.

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 (contient du diméthylsulfoxyde), chlorure de sodium, albumine humaine. Voir la rubrique 2 « Yescarta contient du sodium, du diméthylsulfoxyde (DMSO) et de la gentamicine résiduelle. »

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées.

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

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.

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 avant l'administration

- 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).

Décongélation

- 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.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Yescarta (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés en tant que déchets potentiellement infectieux conformément à la réglementation en vigueur en matière de traitement des déchets de matière d'origine humaine.

Exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle la réglementation en vigueur en matière de traitement de matière d'origine humaine doit être suivie. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Yescarta doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.