

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PRYESCARTA^{MD}

Axicabtagène ciloleucl

Suspension de cellules dans un sac pour perfusion spécifique à un patient donné, cible de 2×10^6 cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR) positives et viables/kg de poids corporel avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR-T positives et viables, pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Autre antinéoplasique (code ATC : L01XX70)

Yescarta, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après au moins deux traitements systémiques

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant Yescarta, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

Yescarta, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement.
- le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris des cas de LDGCB sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

Kite Pharma Inc.
Santa Monica, CA 90404

Fabriqué pour :
Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (ON) L5N 7K2

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
2019-02-13

Date de révision :
2024-01-09

Numéro de contrôle de la présentation : 278331

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1	Indications	2022-12
7	Mises en garde et précautions, Immunitaire	2022-12
7	Mises en garde et précautions, Neurologique	2022-12

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
Généralités	8
Cancers secondaires	8
Conduite de véhicule ou utilisation de machines	9
Endocrinien/métabolisme	9
Immunitaire	9
Surveillance et tests de laboratoire	13
Neurologique	13
Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	16
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	27
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives	29
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	30
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
	9.1 APERÇU des interactions médicamenteuses	31
	9.2 Interactions médicament-médicament	31
	9.3 Interactions médicament-aliment	31
	9.4 Interactions médicament-plante médicinale	31
	9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
	10.1 Mode d'action	31
	10.2 Pharmacodynamie.....	32
	10.3 Pharmacocinétique.....	32
	Populations et états pathologiques particuliers	34
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	36
14	ESSAIS CLINIQUES	37
	14.1 Études cliniques par indication	37
	14.3 Immunogénicité	47
15	MICROBIOLOGIE.....	48
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	48
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

YESCARTA (axicabtagène ciloleucl), une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19, est indiqué pour

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement;
- le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris des cas de LDGCB sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire;
- le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après deux traitements systémiques ou plus.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Aucune différence d'importance clinique sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et l'ensemble des patients.

2 CONTRE-INDICATIONS

YESCARTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA. Le traitement par YESCARTA doit être retardé chez un patient présentant une infection évolutive non jugulée ou une pathologie inflammatoire, une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) évolutive ou des effets indésirables graves non résorbés découlant de traitements antérieurs. Il faut surveiller les signes de SLC après le traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab ou du tocilizumab en association avec des corticostéroïdes, au besoin (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Des **effets indésirables neurologiques**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA, notamment en concomitance avec le SLC ou indépendamment du SLC. Un suivi s'impose pour déceler l'apparition d'effets indésirables neurologiques après un traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab (en présence d'un SLC concomitant) ou des corticostéroïdes, au besoin (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- YESCARTA doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

YESCARTA doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.1 Considérations posologiques

- Pour usage autologue uniquement; NE PAS perfuser YESCARTA si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à qui le produit est destiné.
- Pour usage intraveineux (IV) uniquement; NE PAS utiliser de filtre de déleucocytation.
- Pour perfusion unique.
- NE PAS irradier YESCARTA.
- Envisager de retarder la chimiothérapie de lymphodéplétion et le traitement par YESCARTA si le patient présente une ou plusieurs des affections suivantes : dysfonctionnement cardiaque d'importance clinique, dysfonctionnement pulmonaire, insuffisance rénale, toxicité neurologique aiguë, infection évolutive non jugulée ou inflammation et réaction du greffon contre l'hôte évolutive (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

YESCARTA est un traitement à dose unique utilisé une seule fois, offert en sac pour perfusion spécifique à un patient donné.

Chaque sac pour perfusion unique YESCARTA contient une suspension de cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 positives dans environ 68 mL. La dose cible est de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables par kg de poids corporel (intervalle : 1×10^6 à $2,4 \times 10^6$ cellules/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR-T positives et viables pour les patients pesant 100 kg ou plus.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

YESCARTA est destiné à un usage autologue uniquement. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants figurant sur la cassette et le sac pour perfusion du produit. Ne pas perfuser YESCARTA si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à qui le produit est destiné.

S'assurer d'avoir à disposition 4 doses de tocilizumab et un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de récupération (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Préparation du patient pour la perfusion de YESCARTA

Confirmer la disponibilité de YESCARTA avant d'amorcer la lymphodéplétion.

Avant le traitement (chimiothérapie de lymphodéplétion)

- Aux 5^e, 4^e et 3^e jours précédant la perfusion de YESCARTA, administrer une chimiothérapie (cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie IV et fludarabine à 30 mg/m² par voie IV) afin d'induire une lymphodéplétion.

Prémédication

- Administrer de l'acétaminophène à 650 mg par voie orale et de la diphenhydramine à raison de 12,5 à 25 mg par voie IV ou 25 mg par voie orale environ 1 heure avant la perfusion de YESCARTA.
- ÉVITER l'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale, car ceux-ci pourraient interférer avec l'action de YESCARTA.

Préparation de YESCARTA pour la perfusion

- Coordonner le moment de la décongélation et celui de la perfusion de YESCARTA. Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et prévoir l'heure du début de la décongélation de YESCARTA en conséquence, de telle sorte que le produit et le patient soient prêts en même temps.
- Confirmer la correspondance entre l'identité du patient et les identifiants figurant sur la cassette du produit.
- NE PAS retirer le sac pour perfusion de YESCARTA de la cassette si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à qui le produit est destiné. Communiquer plutôt immédiatement avec Kite Konnect au 1-833-236-5483.
- Une fois l'identité du patient confirmée, retirer le sac de YESCARTA de la cassette et vérifier que les renseignements du patient figurant sur l'étiquette de la cassette correspondent à ceux apparaissant sur l'étiquette du sac.
- Inspecter le sac du produit pour y déceler toute rupture pouvant compromettre l'intégrité du contenant, telle que des coupures ou des fissures, avant de le décongeler. Si le sac est endommagé, suivre les lignes directrices locales (ou appeler Kite Konnect, au 1-833-236-5483).
- Mettre le sac pour perfusion dans un deuxième sac stérile ou conformément aux lignes directrices locales.

- Décongeler YESCARTA à environ 37 °C à l'aide d'un bain d'eau ou de la méthode de décongélation à sec jusqu'à ce qu'aucune glace ne soit visible dans le sac pour perfusion. Mélanger doucement le contenu du sac afin de disperser le matériel cellulaire agglutiné. Si des agglutinations de cellules sont toujours visibles, continuer à mélanger doucement le contenu du sac. Le fait de mélanger délicatement le contenu du sac avec les mains devrait suffire pour disperser les petites agglutinations de matériel cellulaire. NE PAS laver, centrifuger et/ou remettre en suspension YESCARTA dans un nouveau milieu avant de procéder à la perfusion. La décongélation devrait prendre environ de 3 à 5 minutes.
- Une fois décongelé, YESCARTA peut être conservé à la température ambiante (de 20 °C à 25 °C) pendant une période allant jusqu'à 3 heures. Le produit décongelé NE DOIT PAS être congelé de nouveau.

Administration

- Pour usage autologue uniquement.
- S'assurer d'avoir à disposition 4 doses de tocilizumab et un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Ne PAS utiliser de filtre de déleucocytation.
- Il est recommandé de recourir à un accès veineux central pour administrer la perfusion de YESCARTA.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur le sac pour perfusion de YESCARTA.
- Amorcer la tubulure avec de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % avant la perfusion.
- Perfuser tout le contenu du sac contenant la suspension YESCARTA en 30 minutes, soit par gravité, soit à l'aide d'une pompe péristaltique. YESCARTA est stable à la température ambiante (de 20 °C à 25 °C) pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 heures après la décongélation. Le produit décongelé NE DOIT PAS être congelé de nouveau.
- Agiter doucement le sac du produit au cours de la perfusion de YESCARTA pour empêcher l'agglutination des cellules.
- Après que tout le contenu du sac du produit a été perfusé, rincer la tubulure à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % à la même vitesse que la perfusion, afin de vous assurer que YESCARTA a été entièrement administré.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée concernant le surdosage.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Chaque sac pour perfusion unique YESCARTA spécifique à un patient donné contient une suspension de cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables dans environ 68 mL, qui permet d'obtenir une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables/kg de poids corporel (intervalle : 1×10^6 à $2,4 \times 10^6$ cellules/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR-T anti-CD19.	Cryostor® CS10, chlorure de sodium; albumine sérique humaine

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

YESCARTA doit être administré dans un établissement de soins dont le personnel a été formé pour manipuler et administrer YESCARTA et pour prendre en charge les patients traités par YESCARTA, y compris surveiller et prendre en charge le syndrome de libération de cytokines (SLC) et la neurotoxicité. L'établissement doit avoir à disposition un équipement d'urgence approprié et une unité de soins intensifs.

YESCARTA est destiné exclusivement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, il faut s'assurer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur le sac pour perfusion et la cassette du produit. NE PAS perfuser YESCARTA si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à qui le produit est destiné (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC) ont été exclus des études pivots. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de YESCARTA n'ont pas été établies dans cette population. Pour connaître les autres critères de sélection des patients, voir [ESSAIS CLINIQUES](#).

Les patients traités par YESCARTA ne doivent faire aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules qui seraient destinés à la transplantation.

Cancers secondaires

Les patients traités par YESCARTA présentent un risque de cancers secondaires. Ils font l'objet d'une surveillance à vie pour détecter la présence de cancers secondaires. Si un cancer secondaire ayant pris naissance dans les cellules T se manifeste, il faut communiquer avec la société pour obtenir des instructions concernant les échantillons cliniques à prélever aux fins d'analyse.

Conduite de véhicule ou utilisation de machines

En raison des événements neurologiques potentiels, y compris une altération de l'état mental ou des convulsions, les patients recevant YESCARTA présentent un risque d'altération ou de diminution du niveau de conscience ou de la coordination au cours des 8 semaines suivant la perfusion de YESCARTA. Aviser les patients de s'abstenir de conduire et d'éviter les tâches ou les activités dangereuses, telle l'utilisation de machinerie lourde ou potentiellement dangereuse, au cours de cette période initiale.

Endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT peut se manifester chez les patients traités par une chimiothérapie de conditionnement et par YESCARTA. Afin de réduire au minimum le risque de SLT, les patients qui présentent un taux élevé d'acide urique ou une charge tumorale élevée doivent recevoir un traitement prophylactique (allopurinol ou autre agent prophylactique) avant le traitement par YESCARTA.

Immunitaire

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Des cas de SLC, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés à la suite d'un traitement par YESCARTA. Le SLC est survenu chez 92 % des patients atteints d'un LGCB et chez 78 % des patients atteints d'un LF (82 % de l'ensemble des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent [LNHi]), y compris des cas de grade ≥ 3 (système de classification des grades de Lee¹) chez 8 % des patients atteints d'un LGCB et chez 6 % des patients atteints d'un LF (7 % de l'ensemble des patients atteints d'un LNHi). Dans l'ensemble, le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC était de 3 jours (intervalle : de 1 à 12 jours) dans les cas de LGCB et de 4 jours (intervalle : de 1 à 15 jours) dans les cas de LF/LNHi. Quant à la durée médiane du SLC, elle était globalement de 7 jours (intervalle : de 2 à 58 jours) dans les cas de LGCB et de 6 jours (intervalle : de 1 à 27 jours) dans les cas de LF/LNHi. Les manifestations les plus courantes du SLC (chez plus de 10 % des patients) comprennent la fièvre (94 %), l'hypotension (43 %), la tachycardie (37 %), les frissons (24 %), l'hypoxie (22 %) et les maux de tête (15 %). Le SLC peut causer un dysfonctionnement des organes cibles. Les événements graves qui peuvent être associés au SLC comprennent la fièvre, l'hypotension, l'hypoxie, la tachycardie, la tachypnée, les arythmies cardiaques (dont la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire et la tachycardie ventriculaire), l'insuffisance rénale, les maux de tête, la baisse de la fraction d'éjection, l'insuffisance cardiaque, la dyspnée, l'arrêt cardiaque, l'acidose métabolique, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'augmentation du taux de bilirubine sanguine, la coagulopathie, le syndrome de fuite capillaire et la lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) [voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Dans une cohorte subséquente de patients atteints d'un LGCB (étude ZUMA-1, cohorte 4), du tocilizumab et/ou des corticostéroïdes ont été administrés pour la prise en charge d'événements de grade 1 persistants (voir le Tableau 2). Des cas de SLC sont survenus chez 93 % des patients, dont 2 % étaient des cas de grade 3, et aucun patient n'a présenté de SLC de grade 4 ou de grade 5. Le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC était de 2 jours (intervalle : de 1 à 8 jours), et la durée médiane du SLC était de 6,5 jours (intervalle : de 2 à 16 jours). Les

principales manifestations du SLC (chez plus de 5 % des patients) comprenaient la pyrexie, l'hypotension, les frissons, les maux de tête, les nausées, la tachycardie, l'augmentation du taux de protéine C réactive, la fatigue, l'hypoxie et les vomissements.

S'assurer d'avoir à disposition 4 doses de tocilizumab avant la perfusion de YESCARTA. Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours à l'établissement de santé spécialisé après la perfusion pour déceler tout signe ou symptôme du SLC. Surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de SLC au cours des 4 semaines suivant la perfusion. Conseiller aux patients de demeurer à proximité d'un établissement clinique spécialisé pendant au moins 4 semaines et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes du SLC (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). Un algorithme a été mis au point pour orienter la prise en charge du SLC chez les patients traités par YESCARTA (Tableau 2). Dès le premier signe de SLC, instaurer un traitement par des soins de soutien, le tocilizumab ou le tocilizumab en association avec des corticostéroïdes de la manière indiquée.

Prise en charge du SLC

Détecter le SLC en fonction du tableau clinique. Évaluer le patient pour déceler la présence d'autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension et traiter en conséquence. Prendre en charge le SLC conformément aux recommandations présentées au Tableau 2. Le patient qui présente un SLC de grade 1 doit recevoir des soins de soutien vigilants et faire l'objet d'une surveillance des signes d'infection et de l'équilibre hydrique. Le patient qui présente un SLC de grade 2 ou supérieur (p. ex., hypotension, absence de réponse à l'administration de liquides, ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie) doit faire l'objet d'un suivi à l'aide d'une télésurveillance cardiaque en continu et d'une oxymétrie pulsée. Dans les cas de SLC grave, envisager de réaliser une échocardiographie afin d'évaluer la fonction cardiaque du patient. Le patient présentant un important dysfonctionnement cardiaque sur le plan médical doit être pris en charge selon les normes de soins aux malades en phase critique. Dans les cas de SLC grave ou potentiellement mortel, envisagez d'offrir des soins intensifs et l'utilisation de mesures de soutien.

Tableau 2 Classification des grades et prise en charge du SLC

Grade du SLC ^a	Tocilizumab	Corticostéroïdes
Grade 1 Seul un traitement symptomatique est requis (p. ex., pour soulager la fièvre, les nausées, la fatigue, les maux de tête, la myalgie, les malaises).	Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures, administrer le tocilizumab comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2 (voir ci-dessous).	Si aucune amélioration n'est observée après 3 jours, administrer une dose de dexaméthasone à 10 mg par voie IV.
Grade 2 Un traitement symptomatique d'intensité moyenne est requis et s'avère efficace. Besoin en oxygène inférieur à une FIO ₂ de 40 % ou hypotension répondant à l'administration de liquides ou une faible dose d'un	Administrer le tocilizumab ^c à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg). Répéter le traitement par le tocilizumab toutes les 8 heures, au besoin, si le patient ne répond pas aux liquides administrés par voie IV, ou	Administrer une dose de dexaméthasone à 10 mg 1 fois par jour par voie IV. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 1 (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au

Grade du SLC^a	Tocilizumab	Corticostéroïdes
vasopresseur, ou toxicité organique de grade 2 ^b .	encore à l'intensification de l'oxygénothérapie. Limiter le nombre de doses à 3 en 24 heures; un nombre maximal de 4 doses s'il n'y a aucune atténuation clinique des signes et symptômes du SLC. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 1 (voir ci-dessus).	plus de grade 1, puis réduire rapidement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessous).
Grade 3 Un traitement symptomatique énergique est requis et s'avère efficace. Besoins en oxygène égaux ou supérieurs à une FiO ₂ de 40 % ou hypotension nécessitant des vasopresseurs à dose élevée ou plusieurs vasopresseurs ou toxicité organique de grade 3 ou transaminite de grade 4.	Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus).	Administer une dose de dexaméthasone à 10 mg 3 fois par jour par voie IV. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire rapidement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 4.
Grade 4 Symptômes potentiellement mortels. Besoins de ventilation mécanique, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) ou toxicité organique de grade 4 excluant la transaminite).	Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus).	Administer de la méthylprednisolone à 1 000 mg 1 fois par jour par voie IV pendant 3 jours; si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg de 2 à 3 fois par jour ou un autre traitement ^d .

a. Lee D, Gardner R, Porter D, et al. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195.

b. Reportez-vous au Tableau 3 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.

c. Reportez-vous à la monographie du tocilizumab pour obtenir de plus amples renseignements.

d. Les autres traitements comprennent (sans s'y limiter) : anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, immunoglobuline intraveineuse (IgIV) et sérum antithymocyte (SAT).

Hypogammaglobulinémie

L'aplasie des cellules B et l'hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par YESCARTA. Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été signalés chez 15 % des patients atteints d'un LGCB et chez 19 % des patients atteints d'un LF (20 % de l'ensemble des patients présentant un LNHi). Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, l'aplasie des cellules B a été observée chez 60 % et 77 % des sujets d'un sous-ensemble de patients atteints d'un LGCB dont les échantillons de sang étaient évaluables au début de l'étude et à 3 mois, respectivement. Des taux de cellules B ont pu être détectés chez 57 % des 141 patients dont les échantillons étaient évaluables au début de l'étude ZUMA-7. Trois mois suivant un traitement par YESCARTA, la proportion de patients ayant un taux de cellules B mesurable avait diminué, passant à 38 %; l'aplasie des cellules B a été observée chez 24 % et 54 % des patients atteints d'un LF dont les échantillons de sang étaient évaluables au début de l'étude et à 3 mois, respectivement. Surveiller les taux d'immunoglobuline après le traitement par YESCARTA et les prendre en charge, au besoin, en prenant les précautions requises en matière d'infection, en prescrivant une antibioprophylaxie et en administrant des doses de remplacement d'immunoglobulines dans les cas d'infections récurrentes.

En raison de l'hypogammaglobulinémie prolongée et de l'aplasie des cellules B, on ne sait pas si les patients répondront à la vaccination après le traitement par YESCARTA. L'innocuité de l'immunisation au moyen d'un vaccin à virus vivant durant ou après un traitement par YESCARTA n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par YESCARTA et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par YESCARTA (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Réactions d'hypersensibilité

La perfusion de YESCARTA peut causer des réactions allergiques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, pourraient être attribuables au diméthylsulfoxyde (DMSO; un composant du Cryostor* CS10) ou à de la gentamicine résiduelle contenue dans YESCARTA. Tous les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant la perfusion.

Cytopénies prolongées

Les patients pourraient présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après une chimiothérapie de lymphodéplétion et une perfusion de YESCARTA. Dans les cas de LGCB, les cytopénies prolongées de grade 3 ou supérieur (toujours présentes au jour 30 ou survenant au jour 30 ou par la suite) comprenaient la neutropénie (26 %), la thrombocytopénie (13 %) et l'anémie (6 %). Parmi les patients atteints d'un LF et l'ensemble des patients atteints d'un LNHi, les cytopénies prolongées de grade 3 ou supérieur comprenaient la neutropénie (LF : 27 %; LNHi : 28 %), la thrombocytopénie (LF : 10 %; LNHi : 9 %) et l'anémie (LF : 6 %; LNHi : 7 %). Surveiller la formule sanguine après la perfusion de YESCARTA.

Infections graves

Des infections graves ou potentiellement mortelles sont survenues chez des patients après la perfusion de YESCARTA. Au total, 41 % des patients atteints d'un LGCB et 52 % des patients présentant un LF (53 % de l'ensemble des patients atteints d'un LNHi) ont contracté des infections (tous grades confondus). Les infections de grade 3 ou supérieur sont survenues chez 19 % des patients atteints d'un LGCB et chez 15 % des patients atteints d'un LF (18 % de

l'ensemble des patients atteints d'un LNHi), y compris des infections par un agent pathogène non identifié, des infections bactériennes et des infections virales. YESCARTA ne doit pas être administré aux patients présentant des infections évolutives importantes sur le plan clinique. Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'infection avant et après la perfusion de YESCARTA et les traiter de manière appropriée. Administrer une prophylaxie antimicrobienne, conformément aux lignes directrices locales.

La neutropénie fébrile, qui pourrait survenir en concomitance avec le SLC, a été observée chez 15 % des patients atteints d'un LGCB et chez 2 % de l'ensemble des patients atteints d'un LF/LNHi ayant reçu une perfusion de YESCARTA. Les différences observées d'une population à une autre peuvent être en partie attribuables aux différences en matière de déclaration de la neutropénie fébrile entre les études. En cas de neutropénie fébrile, évaluer le patient pour déceler la présence d'une infection et administrer, le cas échéant, une antibiothérapie à large spectre, des liquides et d'autres soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Chez les patients immunodéprimés, des infections opportunistes potentiellement mortelles ou mortelles ont été signalées, y compris des infections fongiques disséminées et une réactivation virale. Envisager la possibilité que de telles infections surviennent chez les patients qui présentent des événements neurologiques, et effectuer les évaluations diagnostiques appropriées.

Réactivation virale

La réactivation de certains virus, comme ceux de l'hépatite B (VHB), du polyomavirus humain de type 2 (virus JC, qui cause la leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) et du virus herpétique humain de type 6 (VHH6), peut survenir chez des patients recevant des médicaments dirigés contre les cellules B. Effectuer un test de dépistage du VHB, du VHC et du VIH, conformément aux lignes directrices cliniques avant le prélèvement de cellules aux fins de fabrication.

Surveillance et tests de laboratoire

- Surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours à l'établissement de santé/la clinique spécialisé(e) après la perfusion pour déceler tout signe ou symptôme du SLC et tout effet neurologique indésirable (Tableau 2 et Tableau 3).
- Le SLC et les effets indésirables neurologiques peuvent survenir plus de 7 jours après la perfusion. Demander aux patients de demeurer à proximité de l'établissement de soins de santé/la clinique spécialisé(e) pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Informer les patients et leurs soignants au sujet des signes et symptômes du SLC et des effets indésirables neurologiques. Aviser les patients et leurs soignants de communiquer immédiatement avec le professionnel de la santé désigné si la présence d'un SLC ou d'effets indésirables neurologiques est soupçonnée.

Neurologique

Effets indésirables neurologiques

De graves effets indésirables neurologiques, y compris un syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices, potentiellement mortels ou mortels ont été très couramment observés chez les patients traités par YESCARTA. Des effets indésirables

neurologiques sont survenus chez 62 % des patients atteints d'un LGCB et chez 56 % des patients atteints d'un LF (59 % de l'ensemble des patients atteints d'un LNHi); ces effets indésirables étaient de grade 3 ou supérieur (graves ou potentiellement mortels) chez 25 % des patients atteints d'un LGCB et chez 15 % des patients atteints d'un LF (19 % de l'ensemble des patients atteints d'un LNHi). Le temps médian écoulé avant l'apparition de ces effets était globalement de 6 jours (intervalle : de 1 à 133 jours) dans les cas de LGCB et de 7 jours (intervalle : de 1 à 177 jours) dans les cas de LF/LNHi. La durée médiane de ces effets indésirables était globalement de 10 jours chez les patients atteints d'un LGCB et de 14 jours chez les patients atteints d'un LF/LNHi, 66 % et 59 % de l'ensemble des patients atteints respectivement d'un LGCB (intervalle : de 1 à 191 jours) et d'un LF/LNHi (intervalle : de 1 à 177 jours) s'étant rétablis en l'espace de 3 semaines. Les signes ou les symptômes les plus couramment associés (chez plus de 10 % des patients) aux effets indésirables neurologiques comprennent les tremblements (29 %), un état confusionnel (24 %), l'encéphalopathie (23 %), l'aphasie (18 %) et la somnolence (12 %). Des effets indésirables graves, y compris l'encéphalopathie, l'aphasie, le délire, les convulsions, l'œdème de la moelle spinale, la myélite, la quadriplégie et la dysphagie, ont été signalés chez les patients recevant YESCARTA. De graves cas d'œdème cérébral, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par YESCARTA.

Dans une cohorte subséquente de patients atteints d'un LGCB (étude ZUMA-1, cohorte 4), des corticostéroïdes ont été administrés dès l'apparition d'une toxicité de grade 1 (voir le Tableau 3). Des effets indésirables neurologiques se sont produits chez 61 % des patients, dont 17 % étaient des effets indésirables neurologiques de grade 3, et aucun patient n'a présenté d'événement de grade 4 ou 5. Le temps médian écoulé avant l'apparition des effets indésirables neurologiques était de 6 jours et la durée médiane de ces effets était de 8 jours (intervalle : de 1 à 144 jours). Les effets indésirables neurologiques les plus courants correspondaient à ceux observés dans l'ensemble de la population de personnes atteintes d'un LGCB et traitées par YESCARTA.

Les patients ayant des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), tels que les convulsions ou l'ischémie vasculaire cérébrale, peuvent présenter un risque accru et n'ont pas été recrutés dans l'étude ZUMA-1 (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Prise en charge des effets indésirables neurologiques

Surveiller les signes et symptômes des effets indésirables neurologiques et du syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (Tableau 3). Exclure d'autres causes des symptômes neurologiques. Le patient qui présente des effets indésirables neurologiques de grade 2 ou supérieur doit faire l'objet d'un suivi à l'aide d'une télésurveillance cardiaque continue et d'une oxymétrie pulsée. Un algorithme a été mis au point pour orienter la prise en charge des effets indésirables neurologiques chez les patients traités par YESCARTA (Tableau 3). Traiter les effets indésirables neurologiques modérés, graves ou potentiellement mortels avec du tocilizumab (s'il y a présence d'un SLC concomitant) et/ou des corticostéroïdes. Dans les cas d'effets indésirables neurologiques graves ou potentiellement mortels, envisager d'offrir des soins intensifs et l'utilisation de mesures de soutien. Envisager de recourir au lévétiracétam en prophylaxie quel que soit le grade des effets indésirables neurologiques. Il faut surveiller les patients au moins tous les jours pendant 7 jours à l'établissement de santé spécialisé après la perfusion, afin de détecter la présence de signes ou symptômes d'une toxicité neurologique. Conseiller aux patients de demeurer à proximité d'un établissement clinique spécialisé pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter

immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes de toxicité neurologique ou de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices.

Tableau 3 Classification des grades et prise en charge des effets indésirables neurologiques et du syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices

Évaluation du grade ^a	SLC concomitant	SLC non concomitant
Grade 1 Voici des exemples : Somnolence légère Confusion – légère désorientation Encéphalopathie légère (limitant les AVQ) Dysphasie – aucune altération de la capacité à communiquer	Si les symptômes du SLC ne s'atténuent pas après 24 heures, administrer du tocilizumab comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2 (voir ci-dessous). Administrer une dose de dexaméthasone à 10 mg par voie IV. Si la situation ne s'améliore pas après 2 jours, administrer une autre dose de dexaméthasone à 10 mg par voie IV.	Administrer une dose de dexaméthasone à 10 mg par voie IV. Si la situation ne s'améliore pas après 2 jours, administrer une autre dose de dexaméthasone à 10 mg par voie IV.
	Envisager de recourir au lévétiracétam en prophylaxie.	
Grade 2 Voici des exemples : Somnolence modérée (limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) Confusion – désorientation modérée Encéphalopathie (limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne) Dysphasie – altération modérée de la capacité à communiquer spontanément Convulsion(s)	Administrer du tocilizumab ^b à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg). Répéter le traitement par le tocilizumab toutes les 8 heures, au besoin, si le patient ne répond pas aux liquides administrés par voie IV, ou encore à l'intensification de l'oxygénothérapie. Limiter le nombre de doses à 3 en 24 heures; nombre maximal de 4 doses s'il n'y a aucune atténuation clinique des signes et symptômes du SLC. De plus, administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV 4 fois par jour. Si une amélioration est observée, poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire rapidement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessous).	Administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV 4 fois par jour. Si une amélioration est observée, poursuivre le traitement par la dexaméthasone jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire rapidement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessous).
	Envisager de recourir au lévétiracétam en prophylaxie.	
Grade 3 Voici des exemples :	Administrer du tocilizumab (voir Grade 2 ci-dessus).	Administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg 1 fois par jour. Si une amélioration est observée, assurer une prise

Évaluation du grade ^a	SLC concomitant	SLC non concomitant
Somnolence – obnubilation ou stupeur Confusion – désorientation importante Encéphalopathie (limitant les AVQ liées aux soins personnels) Dysphasie – atteinte marquée des capacités de communication touchant la réception ou l'expression de contenu, incapacité à lire, à écrire ou à communiquer de manière intelligible	De plus, administrer de la méthyprednisolone à 1 000 mg par voie IV 1 fois par jour. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 4.	en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 4.
Envisager de recourir au lévétiracétam en prophylaxie. Envisager la possibilité d'un œdème cérébral.		
Grade 4 Conséquences potentiellement mortelles Intervention d'urgence indiquée Besoin d'une ventilation mécanique	Administrer du tocilizumab (voir Grade 2 ci-dessus). Administrer de la méthyprednisolone à 1 000 mg 2 fois par jour par voie IV. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'administrer de la méthyprednisolone à 1 000 mg par voie IV 3 fois par jour ou un autre traitement ^c .	Administrer de la méthyprednisolone à 1 000 mg 2 fois par jour par voie IV. Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge selon le grade approprié (voir ci-dessus) et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire graduellement la dose en fonction de la situation clinique. Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'administrer de la méthyprednisolone à 1 000 mg par voie IV 3 fois par jour ou un autre traitement ^c .
Envisager de recourir au lévétiracétam en prophylaxie. Envisager la possibilité d'un œdème cérébral.		

Abréviation : AVQ = activités de la vie quotidienne.

(a) L'évaluation de l'intensité de la réaction est fondée sur les Common Terminology Criteria for Adverse Events :

(b) Reportez-vous à la monographie du tocilizumab pour obtenir de plus amples renseignements.

(c) Les autres traitements comprennent (sans s'y limiter) : anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamide, IgIV et SAT.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Il faut vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes ou non. Les femmes aptes à procréer qui sont sexuellement actives doivent subir un test de grossesse avant d'amorcer le

traitement avec YESCARTA. Les femmes aptes à procréer qui sont sexuellement actives doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de YESCARTA.

Les hommes qui ont reçu YESCARTA et qui sont sexuellement actifs doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte. Si l'un ou l'autre des partenaires a reçu YESCARTA, une discussion sur la grossesse avec le médecin traitant s'impose.

Consulter les monographies de la fludarabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion.

Il n'existe pas suffisamment de données sur l'exposition pour formuler une recommandation quant à la durée de la méthode de contraception à respecter après le traitement par YESCARTA.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'effet de YESCARTA sur la fertilité. Aucune étude n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer si ce produit a des effets sur la fertilité des mâles et des femelles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de YESCARTA chez les femmes enceintes. Aucune étude relative aux effets toxiques potentiels de YESCARTA sur la reproduction et le développement n'a été menée chez l'animal pour déterminer si ce médicament comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. On ignore si YESCARTA peut être transmis de la mère au fœtus. Étant donné leur mode d'action, les cellules transduites qui traversent le placenta peuvent entraîner une toxicité fœtale, y compris une lymphopénie B. Par conséquent, YESCARTA n'est pas recommandé aux femmes enceintes, et la grossesse après la perfusion de YESCARTA doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

7.1.2 Allaitement

On ignore si YESCARTA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions au moment d'administrer YESCARTA à une femme qui allaite, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. Il faut tenir compte tant du développement du nourrisson et des bienfaits de l'allaitement sur sa santé que du besoin de YESCARTA pour l'état clinique de la mère, sans oublier les effets indésirables possibles du médicament ou de la maladie sous-jacente de la mère pour l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés de 65 ans et plus et l'ensemble des patients traités par YESCARTA. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont décrits à la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Syndrome de libération de cytokines
- Effets indésirables neurologiques
- Réactions d'hypersensibilité
- Infections graves
- Cytopénies prolongées
- Hypogammaglobulinémie

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables décrits dans cette section reflètent l'exposition à YESCARTA dans le cadre d'une étude menée sans insu et avec répartition aléatoire (ZUMA-7) et d'une étude menée sans insu auprès d'un seul groupe (ZUMA-1) au cours desquelles 170 et 108 patients adultes atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire, respectivement, et 148 patients atteints d'un LNHi récidivant ou réfractaire (y compris un LF [n = 124]), ont reçu un traitement par cellules CAR-T positives à la dose recommandée, laquelle était établie en fonction du poids (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). La durée médiane du suivi chez les patients traités par YESCARTA était de 19,6 mois dans l'étude ZUMA-7, de 15,4 mois dans l'étude ZUMA-1 et de 19,7 mois dans les cas de LNHi.

Lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire

ZUMA-7

L'innocuité de YESCARTA a été évaluée dans l'étude ZUMA-7, au cours de laquelle les patients atteints d'un LGCB primitif ou qui récidive pour la première fois (principalement d'un LDGCB ou d'un lymphome à cellules B de haut grade), suivant une chimiothérapie de première intention, ont reçu YESCARTA (N = 170) ou un traitement de référence (n = 168). Le traitement de référence était défini comme 2 ou 3 cycles d'une chimiothérapie de deuxième intention (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP ou R-GDP), dont les répondants étaient admissibles à recevoir un traitement à fortes doses (n = 64) suivi par une autogreffe de cellules souches (n = 62) [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)]. Seulement les patients qui souhaitaient passer à un traitement à fortes

doses et à une autogreffe de cellules souches (s'ils avaient répondu au traitement de deuxième intention) étaient admissibles. Les patients ayant des antécédents de troubles touchant le système nerveux central (SNC) [agitation/convulsion(s) ou ischémie cérébrovasculaire], d'infection grave ou non jugulée, ou de maladie auto-immune nécessitant un traitement immunosuppresseur ont été exclus de l'étude. Pour participer à l'étude, les patients devaient présenter un nombre absolu de neutrophiles de 1 000/mm³ ou supérieur, une numération plaquettaire de 75 000/mm³ ou supérieur, une clairance de la créatinine de 60 mL/min ou supérieur, un taux d'ASAT/ALAT de 2,5 x LSN ou inférieur et un taux de bilirubine totale de 1,5 mg/dL ou inférieur.

L'âge médian des participants à l'étude était de 59 ans (intervalle : de 21 à 81 ans); 66 % d'entre eux étaient des hommes. L'indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) était initialement de 0 et de 1 chez 54 % et 46 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables les plus courants qui ne sont pas liés aux résultats de laboratoire (fréquence de 20 % ou plus) survenus dans le groupe YESCARTA comprenaient les suivants : fièvre, SLC, fatigue, encéphalopathie, hypotension, tachycardie, diarrhée, maux de tête, nausées, douleur musculo-squelettique, frissons, toux, tremblements, augmentation du taux de transaminases, infections causées par des agents pathogènes non identifiés, étourdissements, diminution de l'appétit, hypoxie, œdème, douleur abdominale et constipation. Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 51 % des patients. Les effets indésirables graves les plus courants (fréquence supérieure à 2 %) comprenaient les suivants : SLC, fièvre, encéphalopathie (dont l'aphasie, un état confusionnel, la somnolence), hypotension, infections causées par des agents pathogènes non identifiés (dont la pneumonie), lymphome à cellules B, infection virale, neutropénie, tremblements et arythmie.

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus courants (fréquence de 10 % ou plus) comprenaient les suivants : leucopénie, neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombocytopénie, encéphalopathie, hyponatrémie, hyperglycémie et hypotension.

Des effets indésirables mortels survenus en cours de traitement se sont manifestés chez 4 % des patients traités par YESCARTA et chez 1 % de ceux traités par le traitement de référence (déclarés dans une période de 150 jours suivant la répartition aléatoire ou jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement contre un lymphome, selon la première éventualité). Les décès causés par des effets indésirables dans le groupe YESCARTA, sans égard au lien avec le traitement, sont survenus en raison d'un infarctus du myocarde, d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive, de la réactivation du virus de l'hépatite B, d'une septicémie, de la COVID-19; dans le groupe du traitement de référence, les causes étaient l'arrêt cardiaque et le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Au total, 66 % (112/170) des patients ont reçu du tocilizumab après la perfusion de YESCARTA.

Le Tableau 4 résume les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA. Le Tableau 7 présente quant à lui les anomalies dans les constantes biologiques de grade 3 ou 4 rapportées chez au moins 10 % des patients.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA dans l'étude ZUMA-7

Effet indésirable	YESCARTA N = 170		Traitement de référence N = 168	
	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
<i>Troubles cardiaques</i>				
Tachycardie ^a	74 (44)	4 (2)	25 (15)	1 (1)
Arythmie ^b	25 (15)	5 (3)	10 (6)	0 (0)
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>				
Diarrhée ^c	71 (42)	5 (3)	68 (40)	11 (7)
Nausées	69 (41)	3 (2)	116 (69)	9 (5)
Douleur abdominale ^d	34 (20)	6 (4)	45 (27)	2 (1)
Constipation	34 (20)	0 (0)	58 (35)	0 (0)
Vomissements	33 (19)	0 (0)	55 (33)	1 (1)
<i>Troubles généraux et troubles au point d'administration</i>				
Fièvre ^e	158 (93)	15 (9)	43 (26)	1 (1)
Fatigue ^f	88 (52)	11 (6)	95 (57)	5 (3)
Frissons	47 (28)	1 (1)	14 (8)	0 (0)
Œdème ^g	38 (22)	2 (1)	41 (24)	2 (1)
<i>Troubles hépatobiliaires</i>				
Augmentation du taux de transaminases ^h	44 (26)	3 (2)	19 (11)	4 (2)
<i>Troubles du système immunitaire</i>				
Syndrome de libération de cytokines	157 (92)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
Diminution du taux d'immunoglobulines ⁱ	19 (11)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<i>Infections et infestations</i>				
Infections par des agents pathogènes non identifiés	44 (26)	13 (8)	36 (21)	11 (7)
Infections virales	25 (15)	6 (4)	8 (5)	1 (1)
Infections bactériennes	17 (10)	8 (5)	18 (11)	11 (7)
Infections fongiques	17 (10)	1 (1)	7 (4)	1 (1)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
Diminution de l'appétit	42 (25)	7 (4)	42 (25)	6 (4)
Hypoalbuminémie	23 (14)	1 (1)	12 (7)	0 (0)
<i>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</i>				

Effet indésirable	YESCARTA N = 170		Traitement de référence N = 168	
	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Douleur musculo-squelettique ^j	67 (39)	2 (1)	64 (38)	7 (4)
Dysfonction motrice ^k	26 (15)	6 (4)	13 (8)	0 (0)
<i>Troubles du système nerveux</i>				
Encéphalopathie ^l	83 (49)	33 (19)	13 (8)	0 (0)
Maux de tête	70 (41)	5 (3)	43 (26)	2 (1)
Tremblements	44 (26)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
Étourdissements ^m	43 (25)	6 (4)	31 (18)	11 (7)
Neuropathie périphérique ⁿ	18 (11)	4 (2)	27 (16)	0 (0)
<i>Troubles psychiatriques</i>				
Insomnie	21 (12)	0 (0)	26 (15)	1 (1)
Délire ^o	18 (11)	7 (4)	10 (6)	1 (1)
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>				
Insuffisance rénale ^p	19 (11)	4 (2)	32 (19)	4 (2)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>				
Toux ^q	46 (27)	1 (1)	19 (11)	0 (0)
Hypoxie ^r	37 (22)	16 (9)	13 (8)	7 (4)
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>				
Éruptions cutanées ^s	27 (16)	1 (1)	26 (15)	3 (2)
<i>Troubles vasculaires</i>				
Hypotension ^t	80 (47)	19 (11)	29 (17)	5 (3)

Les événements suivants ont aussi été inclus dans l'incidence du SLC : coagulopathie, tachycardie, arythmie, insuffisance cardiaque, diarrhée, nausées, vomissements, fièvre, fatigue, frissons, œdème, augmentation du taux de transaminases, diminution de l'appétit, hyponatrémie, douleur musculo-squelettique, maux de tête, tremblements, étourdissements, insuffisance rénale, toux, hypoxie, dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, éruption cutanée, hypotension et hypertension.

- a La tachycardie comprend la tachycardie, le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, la tachycardie sinusale.
- b L'arythmie comprend l'arythmie, la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire, la bradycardie, le bloc de branche droit, l'allongement de l'intervalle QT observable à l'électrocardiogramme, les extrasystoles, l'augmentation de la fréquence cardiaque, la fréquence cardiaque irrégulière, la bradycardie sinusale, les extrasystoles supraventriculaires, la tachycardie supraventriculaire, l'arythmie ventriculaire, les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire.
- c La diarrhée comprend la diarrhée, la colite, l'entérite.
- d La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, le malaise abdominal, la douleur dans le bas de l'abdomen, la douleur dans le haut de l'abdomen, la dyspepsie.
- e La fièvre comprend la pyrexie.
- f La fatigue comprend la fatigue, l'asthénie, le malaise.
- g L'œdème comprend l'œdème, l'œdème au visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, l'enflure, l'enflure périphérique, l'œdème pulmonaire, l'hyperhydratation, l'hypervolémie, l'œdème génital.

- h L'augmentation du taux de transaminases comprend l'augmentation du taux de transaminases, l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase.
- i La diminution du taux d'immunoglobulines comprend l'hypogammaglobulinémie, la diminution du taux d'immunoglobuline G dans le sang.
- j La douleur musculo-squelettique comprend la douleur musculo-squelettique, l'arthralgie, l'arthrite, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur au flanc, la douleur à l'aîne, la douleur thoracique d'origine musculo-squelettique, la myalgie, la douleur au cou, la douleur aux extrémités.
- k La dysfonction motrice comprend les contractions musculaires involontaires, les spasmes musculaires, la spasticité, les raideurs musculaires, les secousses musculaires, la faiblesse musculaire.
- l L'encéphalopathie comprend l'encéphalopathie, l'altération de l'état de conscience, l'amnésie, l'aphasie, l'apraxie, les troubles cognitifs, l'état confusionnel, la diminution de l'état de conscience, les troubles de l'attention, la dysarthrie, la dysgraphie, la dyskinésie, la dyspraxie, l'hypersomnie, la léthargie, la leucoencéphalopathie, la perte de conscience, les troubles de la mémoire, la déficience mentale, l'altération de l'état mental, l'encéphalopathie métabolique, l'élocution lente, la somnolence, la stupeur, l'encéphalopathie toxique.
- m Les étourdissements comprennent les étourdissements, les vertiges orthostatiques, la présyncope, la syncope, les vertiges.
- n La neuropathie périphérique comprend la neuropathie périphérique, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la *radiculopathie lombaire*, la paresthésie, la neuropathie motrice périphérique, la neuropathie sensorielle périphérique, la paralysie du nerf péronier.
- o Le délire comprend le délire, l'agitation, les idées délirantes, la désorientation, les hallucinations, l'hyperactivité.
- p L'insuffisance rénale comprend la hausse de la créatininémie, l'atteinte rénale aiguë.
- q La toux comprend la toux, la toux productive, le syndrome de toux consécutive à une infection des voies respiratoires supérieures.
- r L'hypoxie comprend l'hypoxie, la diminution de la saturation en oxygène.
- s Les éruptions cutanées comprennent l'éruption cutanée, l'éruption cutanée au point de perfusion, la dermatite, la dermatite allergique, la dermatite bulleuse, l'érythème, le prurit, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption prurigineuse.
- t L'hypotension comprend l'hypotension, le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension diastolique, l'hypotension orthostatique.

ZUMA-1

Les effets indésirables non hématologiques les plus courants (chez au moins 20 % des patients) comprennent le SLC (93 %), la fièvre (87 %), l'encéphalopathie (58 %), l'hypotension (57 %), la tachycardie (57 %), la fatigue (45 %), les maux de tête (44 %), la diminution de l'appétit (43 %), les frissons (37 %), la diarrhée (37 %), l'hypoxie (32 %), les nausées (32 %), les tremblements (31 %), la toux (30 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (28 %), les vomissements (26 %), l'arythmie (22 %), les étourdissements (22 %), l'œdème (21 %) et la constipation (20 %).

Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 55 % des patients. Les effets indésirables graves les plus courants (chez au moins 2 % des patients) comprennent l'encéphalopathie (19 %), les infections pulmonaires (7 %), la pyrexie (7 %), la pneumonie (6 %), un état confusionnel (5 %), la neutropénie fébrile (5 %), l'aphasie (4 %), la fibrillation auriculaire (4 %), l'arrêt cardiaque (4 %), les infections urinaires (4 %), l'atteinte rénale aiguë (3 %), l'agitation (3 %), la baisse de la fraction d'éjection (3 %), l'hypotension (3 %), l'hypoxie (3 %), la neutropénie (3 %), la somnolence (3 %), le flutter auriculaire (2 %) et le délire (2 %). Dix-sept (16 %) patients ont dû être admis à l'unité des soins intensifs.

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus courants comprenaient l'encéphalopathie (30 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (19 %), l'hypotension (15 %), la fièvre (14 %), le SLC (12 %), l'hypoxie (10 %), les infections

bactériennes (8 %), l'aphasie (7 %), l'arythmie (6 %), les infections virales (6 %), le délire (6 %) et l'hypertension (6 %). Des effets indésirables de grade 5 (mortels) ont été signalés chez quatre patients (lésion cérébrale anoxique [consécutive à un arrêt cardiaque qui est survenu en présence d'un SLC], histiocytose hémophagocytaire, hémorragie intracrânienne en présence d'une thrombocytopénie et embolie pulmonaire).

Dans l'étude ZUMA-1, 68 % des patients ont reçu de l'allopurinol comme traitement prophylactique du SLT et 46 % des patients ont reçu du tocilizumab et/ou des corticostéroïdes pour le traitement des effets indésirables (y compris le SLC et les effets indésirables neurologiques), dont 32 % ont eu besoin d'au moins deux doses de tocilizumab.

Le Tableau 5 résume les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA dans l'étude ZUMA-1

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 108	Grade ≥ 3 n (%) N = 108
Troubles cardiaques		
Tachycardie ^a	62 (57)	2 (2)
Arythmie ^b	24 (22)	6 (6)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	40 (37)	5 (5)
Nausées	35 (32)	0 (0)
Vomissements	28 (26)	1 (1)
Constipation	22 (20)	0 (0)
Douleur abdominale ^c	16 (15)	2 (2)
Sécheresse buccale	12 (11)	0 (0)
Troubles généraux et troubles du site d'administration		
Fièvre	94 (87)	15 (14)
Fatigue ^d	49 (45)	3 (3)
Frissons	40 (37)	0 (0)
Œdème ^e	23 (21)	1 (1)
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines	100 (93)	13 (12)
Hypogammaglobulinémie ^f	18 (17)	0 (0)
Infections et infestations		
Infections par des agents pathogènes non identifiés	30 (28)	20 (19)
Infections virales	21 (19)	6 (6)
Infections bactériennes	15 (14)	9 (8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoalbuminémie	106 (98)	8 (7)
Diminution de l'appétit	46 (43)	2 (2)
Perte de poids	16 (15)	0 (0)
Déshydratation	12 (11)	3 (3)

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 108	Grade ≥ 3 n (%) N = 108
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Dysfonction motrice ^g	18 (17)	1 (1)
Douleur aux extrémités ^h	18 (17)	1 (1)
Dorsalgie	15 (14)	1 (1)
Douleur musculaire	15 (14)	1 (1)
Arthralgie	11 (10)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Encéphalopathie ⁱ	63 (58)	32 (30)
Maux de tête ^j	48 (44)	1 (1)
Tremblements	33 (31)	2 (2)
Étourdissements ^k	24 (22)	1 (1)
Aphasie ^l	19 (18)	8 (7)
Troubles psychiatriques		
Délire ^m	18 (17)	7 (6)
Anxiété	11 (10)	1 (1)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	13 (12)	5 (5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Hypoxie ^p	35 (32)	11 (10)
Toux ⁿ	32 (30)	0 (0)
Dyspnée ^o	21 (19)	3 (3)
Épanchement pleural	14 (13)	2 (2)
Troubles vasculaires		
Hypotension ^q	62 (57)	16 (15)
Hypertension	16 (15)	6 (6)

Les événements suivants ont aussi été inclus dans l'incidence du SLC : tachycardie, arythmie, fièvre, frissons, hypoxie, insuffisance rénale et hypotension. Version 19.0 de MedDRA, version 4.03 des CTCAE.

- La tachycardie comprend la tachycardie, la tachycardie sinusale.
- L'arythmie comprend l'arythmie, la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire, le bloc de branche droit, l'allongement de l'intervalle QT observable à l'électrocardiogramme, les extrasystoles, la fréquence cardiaque irrégulière, les extrasystoles supraventriculaires, la tachycardie supraventriculaire, l'arythmie ventriculaire, la tachycardie ventriculaire.
- La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, la douleur dans le bas de l'abdomen, la douleur dans le haut de l'abdomen.
- La fatigue comprend la fatigue, le malaise.
- L'œdème comprend l'œdème au visage, l'œdème généralisé, l'enflure localisée, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, l'enflure périphérique, l'œdème scrotal.
- L'hypogammaglobulinémie comprend l'hypogammaglobulinémie, la diminution du taux d'immunoglobuline D, la diminution du taux d'immunoglobuline G.
- La dysfonction motrice comprend les spasmes musculaires, la faiblesse musculaire.
- La douleur aux extrémités comprend la douleur sans autre indication, la douleur aux extrémités.
- L'encéphalopathie comprend des troubles cognitifs, un état confusionnel, une diminution de l'état de conscience, des troubles de l'attention, une encéphalopathie, une hypersomnie, une leucoencéphalopathie, des troubles de la mémoire, des altérations de l'état mental, la paranoïa, la somnolence, la stupeur.
- Les maux de tête comprennent les céphalées, une gêne à la tête, les céphalées sinusales, les céphalées liées à une intervention.
- Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope, la syncope.

- l. L'aphasie comprend l'aphasie, la dysphasie.
- m. Le délire comprend l'agitation, le délire, les idées délirantes, la désorientation, les hallucinations, l'hyperactivité, l'irritabilité.
- n. La toux comprend la toux, la toux productive, le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.
- o. La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, l'orthopnée, la détresse respiratoire.
- p. L'hypoxie comprend l'hypoxie, la diminution de la saturation en oxygène.
- q. L'hypotension comprend l'hypotension diastolique, l'hypotension, l'hypotension orthostatique.

L'analyse de 24 mois, qui comprenait un suivi d'une durée médiane de 27,4 mois, n'a révélé aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité.

Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) récidivant ou réfractaire, y compris le lymphome folliculaire (LF) – Étude ZUMA-5

Les résultats de l'évaluation des effets indésirables reflètent l'exposition à YESCARTA dans le cadre de l'étude ZUMA-5, une étude de phase 2 menée auprès de 148 patients atteints d'un LNHi (124 cas de LF) qui ont reçu des cellules CAR-T positives selon une dose recommandée établie en fonction du poids corporel. La durée médiane du suivi était de 20,3 mois chez les patients atteints d'un LF et de 19,7 mois chez tous les patients atteints d'un LNHi.

Les effets indésirables les plus courants (chez au moins 20 % des patients) comprenaient la fièvre (85 %), le SLC (82 %), l'hypotension (52 %), la fatigue (50 %), l'encéphalopathie (49 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (46 %), les maux de tête (45 %), la tachycardie (44 %), la douleur musculo-squelettique (41 %), les nausées (41 %), les tremblements (30 %), les frissons (29 %), la diarrhée (29 %), la constipation (28 %), les vomissements (26 %), la diminution de l'appétit (26 %), la toux (25 %), l'hypoxie (24 %), l'arythmie (22 %), les étourdissements (21 %), la diminution du taux d'immunoglobulines (20 %) et les éruptions cutanées (20 %). Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 50 % des patients. Les effets indésirables graves les plus courants (chez au moins 2 % des patients) comprenaient l'encéphalopathie (17 %), la fièvre (14 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (14 %), le SLC (14 %), les infections bactériennes (4 %), la neutropénie fébrile (3 %), l'hypoxie (3 %), l'hypotension (3 %) et les infections virales (3 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus courants (chez au moins 10 % des patients) comprenaient la neutropénie (93 %), la leucopénie (93 %), la thrombocytopénie (35 %), l'anémie (31 %), l'hypophosphatémie (25 %), la lymphopénie (22 %), l'encéphalopathie (16 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (12 %), l'hyperglycémie (10 %) et l'hyponatrémie (10 %).

Le Tableau 6 résume les effets indésirables, excluant les termes de laboratoire privilégiés, qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA. Quant au Tableau 9, il décrit les anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire qui sont apparues ou qui se sont aggravées chez au moins 10 % des patients.

Tableau 6 Résumé des effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients atteints de LNHi traités par YESCARTA dans l'étude ZUMA-5

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 148	Grade ≥ 3 n (%) N = 148
Troubles cardiaques		
Tachycardie ^a	65 (44)	2 (1)

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 148	Grade ≥ 3 n (%) N = 148
Arythmie ^b	32 (22)	3 (2)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	60 (41)	0
Diarrhée	43 (29)	1 (1)
Constipation	41 (28)	0
Vomissements	38 (26)	1 (1)
Douleur abdominale ^c	25 (17)	0
Troubles généraux et troubles du site d'administration		
Fièvre ^d	126 (85)	11 (7)
Fatigue ^e	74 (50)	1 (1)
Frissons	43 (29)	0
Œdème ^f	20 (14)	2 (1)
Douleur	20 (14)	1 (1)
Affections hépatobiliaires		
Augmentation des transaminases	20 (14)	7 (5)
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines	121 (82)	10 (7)
Diminution du taux d'immunoglobulines ^g	29 (20)	1 (1)
Infections et infestations		
Infections par des agents pathogènes non identifiés	68 (46)	21 (14)
Infections virales	26 (18)	4 (3)
Infections fongiques	17 (11)	3 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit ^h	39 (26)	2 (1)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur musculo-squelettique ⁱ	61 (41)	2 (1)
Dysfonction motrice ^j	26 (18)	3 (2)
Troubles du système nerveux		
Encéphalopathie ^k	72 (49)	24 (16)
Maux de tête	67 (45)	2 (1)
Tremblements	45 (30)	1 (1)
Étourdissements ^l	31 (21)	0
Aphasie	20 (14)	6 (4)
Neuropathie périphérique ^m	18 (12)	0
Ataxie ⁿ	16 (11)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	25 (17)	0
Délire ^o	23 (16)	8 (5)
Trouble affectif ^p	15 (10)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^q	37 (25)	0
Hypoxie	36 (24)	12 (8)

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 148	Grade ≥ 3 n (%) N = 148
Inflammation nasale	22 (15)	0
Dyspnée ^e	17 (11)	2 (1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées ^s	29 (20)	4 (3)
Troubles vasculaires		
Hypotension ^t	77 (52)	6 (4)
Hypertension	19 (13)	9 (6)
Thrombose ^u	19 (13)	7 (5)

- a. La tachycardie comprend la tachycardie, la tachycardie sinusale.
- b. L'arythmie comprend la fibrillation auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, la bradycardie, la bradycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire, l'arythmie ventriculaire, les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire, l'allongement de l'intervalle QT observable à l'électrocardiogramme, l'inversion de l'onde T observable à l'électrocardiogramme.
- c. La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, l'inconfort abdominal, la douleur dans le bas de l'abdomen, la douleur dans le haut de l'abdomen, la sensibilité abdominale, la dyspepsie, la gêne épigastrique.
- d. La fièvre comprend la pyrexie, l'hyperthermie.
- e. La fatigue comprend l'asthénie, la fatigue, une diminution de l'activité, le malaise.
- f. L'œdème comprend l'œdème, l'œdème au visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème périphérique, l'enflure périphérique, l'œdème pulmonaire, la surcharge liquidienne, l'enflure du visage.
- g. La diminution du taux d'immunoglobulines comprend l'hypogammaglobulinémie, la diminution du taux d'immunoglobuline G dans le sang.
- h. La diminution de l'appétit comprend la diminution de l'appétit, l'hypophagie.
- i. La douleur musculo-squelettique comprend la douleur musculo-squelettique, l'arthralgie, la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur au flanc, la douleur à l'aîne, la douleur thoracique musculo-squelettique, la myalgie, la douleur cervicale, l'arthrose, la douleur aux extrémités.
- j. La dysfonction motrice comprend la dysfonction motrice, la rigidité musculaire, les spasmes musculaires, la douleur musculaire, la faiblesse musculaire.
- k. L'encéphalopathie comprend l'agraphie, l'amnésie, l'aphasie, l'aphonie, l'apraxie, le syndrome de l'encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T, des troubles cognitifs, des troubles de l'attention, la dysarthrie, la dysgraphie, la dyskinésie, l'encéphalopathie, la léthargie, la diminution de l'état de conscience, les troubles de la mémoire, la somnolence, les troubles d'élocution, l'état confusionnel, les altérations de l'état mental, une neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices, une neurotoxicité, l'encéphalopathie toxique.
- l. Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope, la syncope, les vertiges.
- m. La neuropathie périphérique comprend l'allodynie, la radiculopathie cervicale, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la névralgie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la parosmie, la neuropathie sensorielle périphérique.
- n. L'ataxie comprend l'ataxie, les troubles de l'équilibre, les troubles de la démarche, le trouble vestibulaire.
- o. Le délire comprend l'agitation, le délire, les hallucinations, l'hyperactivité.
- p. Le trouble affectif comprend l'anxiété, la dépression, l'impulsivité, la manie, la crise de panique.
- q. La toux comprend la toux, la toux productive, le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.
- r. La dyspnée comprend la dyspnée, la dyspnée à l'effort.
- s. Les éruptions cutanées comprennent la dermatite bulleuse, l'érythème, le prurit, l'éruption cutanée, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, le syndrome de Stevens-Johnson, l'urticaire, l'éruption érythémateuse, l'éruption pustuleuse, les vésicules, la dermatite, la dermatite acnéiforme.
- t. L'hypotension comprend le syndrome de fuite capillaire, l'hypotension, l'hypoperfusion, l'hypotension orthostatique.
- u. La thrombose comprend la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie périphérique, l'ischémie périphérique, l'embolie pulmonaire, la thrombose associée au matériel médical, l'occlusion vasculaire, la thrombose de la veine jugulaire.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables d'importance clinique (tous grades confondus) ont été signalés chez moins de 10 % des patients traités par YESCARTA, notamment :

Lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire

ZUMA-7

D'autres effets indésirables d'importance clinique ont été signalés chez moins de 10 % des patients traités par YESCARTA, notamment :

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : coagulopathie (9 %).
- *Troubles cardiaques* : insuffisance cardiaque (1 %) ^a, arrêt cardiaque (1 %).
- *Troubles du système immunitaire* : hypersensibilité (1 %).
- *Infections et infestations* : septicémie (4 %), pneumonie (8 %), réactivation du virus de l'hépatite B (1 %).
- *Troubles du système nerveux* : ataxie (5 %), agitation/convulsions (3 %), myoclonies (2 %), paralysie faciale (1 %).
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : dyspnée (8 %), épanchement pleural (6 %), insuffisance respiratoire (2 %).
- *Troubles vasculaires* : hypertension (9 %), thrombose (8 %).
 - a. L'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, la baisse de la fraction d'éjection.

ZUMA-1

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : coagulopathie (2 %).
- *Troubles cardiaques* : insuffisance cardiaque (6 %), arrêt cardiaque (4 %), baisse de la fraction d'éjection (4 %).
- *Troubles du système immunitaire* : lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation de macrophages (LHH/SAM) [1 %], hypersensibilité (1 %).
- *Infections et infestations* : infections fongiques (6 %), infection par le virus herpétique humain de type 6 (1 %).
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : acidose métabolique (5 %).
- *Troubles du système nerveux* : ataxie (6 %), neuropathie (4 %), convulsions (4 %), acalculie (2 %), myoclonies (2 %).
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : œdème pulmonaire (9 %).
- *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : éruptions cutanées (3 %).
- *Troubles vasculaires* : thrombose (6 %), syndrome de fuite capillaire (3 %).

Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) récidivant ou réfractaire, y compris deux sous-types : le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome de la zone marginale (LZM) – Étude ZUMA-5

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : coagulopathie ^a (6 %), neutropénie fébrile (3 %).
- *Troubles cardiaques* : insuffisance cardiaque ^b (2 %).
- *Troubles oculaires* : trouble visuel ^c (5 %).
- *Troubles gastro-intestinaux* : dysphagie (5 %).
- *Troubles généraux et troubles du site d'administration* : syndrome de défaillance multiviscérale (1 %).
- *Infections et infestations* : infection bactérienne (9 %).
- *Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs* : rhabdomyolyse (1 %).
- *Troubles du système nerveux* : convulsions (2 %), hémiparésie (2 %).
- *Troubles rénaux et urinaires* : insuffisance rénale ^d (7 %).
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : insuffisance respiratoire (1 %).

- a. La coagulopathie comprend la coagulopathie, la diminution du taux de fibrinogène sanguin, l'augmentation du rapport international normalisé et la prolongation du temps de céphaline activée.
- b. L'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque, la diminution de la fraction d'éjection et la cardiomyopathie de stress.
- c. Le trouble visuel comprend la vision trouble et la diminution de l'acuité visuelle.
- d. L'insuffisance rénale comprend l'augmentation de la créatinine sanguine, l'atteinte rénale aiguë et l'insuffisance rénale.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le Tableau 7, le Tableau 8 et le Tableau 9 décrivent les anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients des études ZUMA-7, ZUMA-1, et ZUMA-5, respectivement.

Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

ZUMA-7

Tableau 7 Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-7 à la suite d'un traitement avec YESCARTA (N = 170)

	YESCARTA N = 170	Traitement de référence N = 168
	Grade 3 ou 4 n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Leucopénie	159 (94)	94 (56)
Neutropénie	156 (92)	85 (51)
Lymphopénie	144 (85)	101 (60)
Anémie	64 (38)	73 (43)
Thrombocytopénie	43 (25)	105 (63)
Hyponatrémie	20 (12)	3 (2)
Hyperglycémie	19 (11)	7 (4)

ZUMA-1

Tableau 8 Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-1 à la suite d'un traitement avec YESCARTA, selon les CTCAE (N = 108)

Anomalies dans les résultats de laboratoire	Grade 3 ou 4 n (%)
Lymphopénie	107 (99)
Leucopénie	104 (96)
Neutropénie	100 (93)
Anémie	68 (63)
Thrombocytopénie	61 (56)

Anomalies dans les résultats de laboratoire	Grade 3 ou 4 n (%)
Hypophosphatémie	56 (52)
Hypokaliémie	34 (32)
Hyponatrémie	25 (23)
Augmentation du taux d'acide urique	16 (15)
Augmentation du taux de bilirubine directe	14 (13)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	13 (12)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	11 (10)

Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) récidivant ou réfractaire, y compris deux sous-types : le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome de la zone marginale (LZM) – Étude ZUMA-5

Tableau 9 Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-5 à la suite d'un traitement avec YESCARTA (N = 148)

Anomalies dans les résultats de laboratoire	Grade 3 ou 4 n (%)
Leucopénie	137 (93)
Neutropénie	137 (93)
Thrombocytopénie	52 (35)
Anémie	46 (31)
Hypophosphatémie	37 (25)
Lymphopénie	33 (22)
Hyponatrémie	15 (10)
Hyperglycémie	15 (10)
Hypocalcémie*	14 (9)
Hypokaliémie*	7 (5)
Hypoalbuminurie*	2 (1)

* Autres anomalies de grade 3 ou 4 d'importance clinique observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-5 à la suite d'un traitement avec YESCARTA.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les rapports sur les effets indésirables provenant des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de YESCARTA. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible de faire des estimations de fréquence.

Troubles du système immunitaire

Réaction liée à la perfusion. Un événement de grade 5 ayant un lien possible à une réaction liée à la perfusion a été signalé pendant la surveillance de routine.

Troubles du système nerveux

Oedème de la moelle spinale, myélite, quadriplégie, dysphagie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) et état de mal épileptique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions avec YESCARTA.

9.2 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques médicamenteuses n'a été réalisée avec YESCARTA. Les cellules T sont connues pour être sensibles aux immunosuppresseurs. Le rapport avantages/risques des immunosuppresseurs, y compris, sans s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la mTOR, doit être pris en considération, car ces agents peuvent être lymphotoxiques et diminuer l'efficacité de YESCARTA (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Interactions pharmacodynamiques

L'immunisation au moyen de vaccins pendant ou après le traitement par YESCARTA n'a pas été étudiée. L'efficacité des vaccins peut être diminuée par l'aplasie des cellules B et l'hypogammaglobulinémie prolongées (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'innocuité des vaccins à virus vivants n'a pas été étudiée chez les patients traités par YESCARTA; la vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par YESCARTA et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par YESCARTA.

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

YESCARTA, une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées et dirigées contre l'antigène CD19, se lie aux cellules cancéreuses et aux cellules B normales qui expriment l'antigène CD19. Les études ont permis de montrer qu'à la suite de la liaison entre les cellules CAR-T anti-CD19 et les cellules cibles exprimant l'antigène CD19, les domaines de costimulation activent en aval des cascades de signalisation qui entraînent l'activation et la

prolifération des cellules T, l'acquisition des fonctions effectrices et la sécrétion de cytokines et de chimiokines inflammatoires. Cette séquence d'événements mène à l'élimination des cellules exprimant l'antigène CD19.

10.2 Pharmacodynamie

Après la perfusion de YESCARTA, les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées au cours d'une période de 4 semaines en mesurant l'élévation passagère des taux de cytokines, de chimiokines et d'autres molécules dans le sang. Les taux de cytokines et de chimiokines, telles que l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-15, le TNF- α , l'IFN- γ , et le sIL2 R α ont été analysés. L'augmentation maximale a été observée dans les 14 premiers jours après perfusion, et les taux retournaient généralement aux valeurs initiales en l'espace de 28 jours.

En raison de l'effet ciblé de YESCARTA, le traitement par YESCARTA peut entraîner une période d'aplasie des cellules B et d'hypogammaglobulinémie, comme cela est décrit à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Lymphome à grandes cellules B (LGCB)

Parmi les patients atteints d'un LGCB qui ont maintenu une réponse soutenue à la date limite de la collecte des données pour l'analyse principale de l'étude ZUMA-7, 34 % (21/61) des patients évaluable ne présentaient aucune cellule B détectable au départ, et la majorité d'entre eux ne présentaient aucune cellule B détectable à 3 mois (43 des 69 patients évaluable [62 %]) et à 6 mois (8 des 13 patients évaluable [62 %]). À 24 mois, 83 % (20/24) des patients qui ont maintenu une réponse soutenue présentaient des cellules B détectables.

Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, parmi les patients atteints d'un LGCB qui ont maintenu une réponse soutenue à 24 mois, 45 % (13/29) ne présentaient aucune cellule B détectable au départ, et la majorité d'entre eux ne présentaient aucune cellule B détectable à 3 mois (28 des 35 patients évaluable [80 %]) et à 6 mois (25 des 32 patients évaluable [78 %]). À 24 mois, 75 % (24/32) des patients évaluable présentaient des cellules B détectables.

10.3 Pharmacocinétique

Après la perfusion de YESCARTA chez des patients adultes atteints d'un LGCB, les cellules CAR-T anti-CD19 ont connu une expansion initiale rapide, avant de connaître un recul près des valeurs initiales en 3 mois. Les taux de concentration maximale des cellules CAR-T anti-CD19 étaient atteints au cours des 7 à 14 premiers jours suivant la perfusion de YESCARTA.

Lymphome à grandes cellules B (LGCB)

Dans le cadre de l'étude ZUMA-7, parmi les patients atteints d'un LGCB évaluable (n = 162), le nombre de cellules CAR-T anti-CD19 présentes dans le sang était associé positivement à une réponse objective (rémission complète [RC] ou rémission partielle [RP]). Les concentrations maximales médianes des cellules CAR-T anti-CD19 chez les personnes répondant au traitement (n = 142) étaient 275 % plus importantes que la concentration correspondante observée chez les personnes n'y répondant pas (n = 20) [28,9 cellules/ μ L contre 10,5 cellules/ μ L]. L'ASC médiane aux jours 0 à 28 chez les patients répondant au traitement (n = 142) était 418 % plus importante que le taux correspondant observé chez les personnes n'y répondant pas (n = 20) [292,9 jours \times cellules/ μ L contre 70,1 jours \times cellules/ μ L].

Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, parmi les patients atteints d'un LGCB, le nombre de cellules CAR-T anti-CD19 présentes dans le sang était associé positivement à une réponse objective (rémission complète [RC] ou rémission partielle [RP]). Les concentrations maximales médianes des cellules CAR-T anti-CD19 chez les personnes répondant au traitement (n = 71) étaient 216 % plus importantes que la concentration correspondante observée chez les personnes n'y répondant pas (n = 27) [43,6 cellules/μL contre 20,2 cellules/μL]. L'ASC médiane aux jours 0 à 28 chez les patients répondant au traitement (n = 71) était 253 % plus importante que le taux correspondant observé chez les personnes n'y répondant pas (n = 27) [561,96 jours × cellules/μL contre 222,04 jours × cellules/μL].

Tableau 10 Paramètres cinétiques cellulaires de YESCARTA chez les patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Paramètre n, médiane (min.; max.)	ZUMA-7		ZUMA-1	
	Patients répondant au traitement N = 149	Patients ne répondant pas au traitement N = 21	Patients répondant au traitement N = 73	Patients ne répondant pas au traitement N = 28
Nombre maximal (cellules/μL)	n = 142, 28,9 (0,04; 1 173,25)	n = 20, 10,5 (0,09; 622,50)	n = 71, 43,55 (0,84; 1 513,69)	n = 27, 20,2 (1,25; 167,42)
T _{max} (jours)	n = 142, 8 (2; 233)	n = 20, 8 (8; 106)	n = 71, 8 (8; 29)	n = 27, 8 (8; 78)
ASC _{0-28 jours} médiane (jours × cellules/μL)	n = 142, 292,9 (0,00; 1,65 × 10 ⁴)	n = 20, 70,1 (0,00; 8 541,63)	n = 71, 561,96 (14,44; 14 329,29)	n = 27, 222,04 (5,09; 2 112,82)

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

Les données relatives aux réponses sont basées sur une lecture centralisée selon les critères de Cheson 2007.

Le nombre maximal est défini comme le nombre maximal de cellules CAR-T mesuré après la perfusion.

L'aire sous la courbe (ASC) est définie comme l'aire sous la courbe dans un graphique représentant le nombre de cellules CAR-T en fonction de la visite prévue du jour 0 au jour 28.

Le temps requis avant l'obtention du nombre maximal est défini comme le nombre de jours entre la perfusion de YESCARTA et la date où le nombre de cellules CAR-T dans le sang a atteint pour la première fois le nombre maximal après le début de l'étude.

Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) récidivant ou réfractaire, y compris le lymphome folliculaire (LF) – Étude ZUMA-5

Dans les cas de LF, la concentration maximale médiane des cellules CAR-T anti-CD19 était respectivement de 37,62 cellules/μL et de 35,31 cellules/μL chez les personnes répondant au traitement (n = 79) et chez celles n'y répondant pas (n = 3). L'ASC_{0-28 jours} médiane chez les personnes répondant au traitement était de 451,17 cellules/μL•jours, comparativement à 247,14 cellules/μL•jours chez celles n'y répondant pas.

Tableau 11 Paramètres cinétiques cellulaires de YESCARTA chez les patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

Paramètre n, médiane (min.; max.)	Patients répondant au traitement	Patients ne répondant pas au traitement
Nombre maximal (cellules/μL)	n = 79,	n = 3,

Paramètre n, médiane (min.; max.)	Patients répondant au traitement	Patients ne répondant pas au traitement
	37,62 (0,49; 1 415,40)	35,31 (1,80; 60,24)
ASC _{0-28 jours} médiane (jours x cellules/μL)	n = 79, 451,17 (5,93; 1,99 [É.-T. +04])	n = 3, 247,14 (23,61; 804,42)

n est le nombre de patients ayant des paramètres pharmacocinétiques évaluable.

Les données relatives aux réponses sont basées sur une lecture centralisée selon les critères de Cheson 2014.

Le nombre maximal est défini comme le nombre maximal de cellules CAR-T mesuré après la perfusion.

L'aire sous la courbe (ASC) est définie comme l'aire sous la courbe dans un graphique représentant le nombre de cellules CAR-T en fonction de la visite prévue du jour 0 au jour 28 (ou du jour 0 au jour 90).

Le temps requis avant l'obtention du nombre maximal est défini comme le nombre de jours entre la perfusion de YESCARTA et la date où le nombre de cellules CAR-T dans le sang a atteint pour la première fois le nombre maximal après le début de l'étude.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Chez les patients atteints d'un LGCB ou d'un LF, les taux de concentration maximale des cellules CAR-T anti-CD19 et l'ASC_{0-28 jours} n'ont pas grandement été influés par l'âge.

- **Sexe**

Chez les patients atteints d'un LGCB ou d'un LF, les taux de concentration maximale des cellules CAR-T anti-CD19 et l'ASC_{0-28 jours} n'ont pas grandement été influés par le sexe.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de YESCARTA.

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de YESCARTA.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage

- YESCARTA doit être conservé dans la PHASE VAPEUR de l'azote liquide (≤ -150 °C) et doit demeurer congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement, et ce, afin de s'assurer que les cellules autologues soient viables lors de l'administration au patient.
- Le produit décongelé NE DOIT PAS être congelé de nouveau.

Stabilité

- Le produit final est stable pendant 18 mois lorsqu'il est conservé au congélateur dans la phase vapeur de l'azote liquide.
- Le produit final est stable durant une période maximale de 3 heures après la décongélation.

Élimination

- Il convient de jeter tout médicament inutilisé conformément aux lignes directrices locales en matière d'élimination des produits médicaux contenant des agents pathogènes à diffusion hématogène et des cellules génétiquement modifiées.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

YESCARTA contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées au moyen d'un vecteur rétroviral incapable de réplication. Suivre les précautions universelles/habituelles relatives aux agents pathogènes à diffusion hématogène et aux cellules génétiquement modifiées, afin d'éviter tout risque de transmission de maladies infectieuses, de même que les lignes directrices en matière de biosécurité régionales et locales pendant la manipulation et l'élimination de YESCARTA.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : axicabtagène ciloleucel

Propriétés physicochimiques : L'axicabtagène ciloleucel est une suspension transparente à opaque de cellules pour perfusion, de couleur blanchâtre à rougeâtre.

Caractéristiques du produit

YESCARTA est préparé avec des cellules du sang périphérique du patient, obtenues au moyen d'une technique standard appelée leucaphérèse. Les cellules mononuclées, enrichies de cellules T, sont activées à l'aide d'un anticorps anti-CD3 en présence de l'IL-2, avant d'être transduites par l'intermédiaire d'un vecteur rétroviral incapable de réplication qui contient le transgène CAR anti-CD19. Les cellules T transduites font l'objet d'une expansion en culture, puis sont lavées, mises en suspension et cryoconservées. Le produit doit passer un test de stérilité avant de pouvoir être expédié sous forme de suspension congelée dans un sac pour perfusion destiné à un patient en particulier. Le produit est décongelé avant la perfusion (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#); [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

En plus de cellules T, YESCARTA peut contenir des cellules tueuses naturelles (cellules NK) et des cellules tueuses naturelles T (cellules NKT). La préparation contient du diméthylsulfoxyde (DMSO; un composant du Cryostor* CS10) à 5 % et de l'albumine (humaine) à 2,5 %. YESCARTA est fabriqué avec de la gentamicine.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Tableau 12 Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'essai clinique portant sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
ZUMA-7 (Phase 3)	Essai multicentrique ouvert, à répartition aléatoire	Perfusion IV unique de YESCARTA à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules) ou traitement de référence (2 ou 3 cycles d'une chimiothérapie de référence, puis un traitement à doses élevées et une autogreffe de cellules souches dans le cas des patients qui réagissent au traitement)	<p>Nombre total de patients répartis de façon aléatoire : 359; YESCARTA : 180 patients répartis au hasard; 178 soumis à une leucaphérèse; 172 traités par une chimiothérapie de conditionnement; 170 traités par YESCARTA</p> <p>Traitement de référence : 179 patients répartis au hasard; 168 ont reçu au moins 1 dose d'une chimiothérapie de sauvetage; 62 ont reçu un traitement à doses élevées et une autogreffe de cellules souches</p>	Ensemble de la population de l'étude : 59 ans (intervalle : de 21 à 81 ans)	Ensemble de la population de l'étude : 237 (66 %) hommes 122 (34 %) femmes

ZUMA-1 (Phase 2)	Essai multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe	Perfusion IV unique de YESCARTA à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules)	111 patients soumis à une leucaphérèse; 103 patients traités par une chimiothérapie de conditionnement; 101 patients traités par YESCARTA	Patients soumis à une leucaphérèse et patients traités : 56 ans (intervalle : de 23 à 76 ans)	Patients soumis à une leucaphérèse : 77 (69 %) hommes 34 (31 %) femmes Patients traités : 68 (67 %) hommes 33 (33 %) femmes
---------------------	---	---	---	---	--

ZUMA-7 : essai visant à comparer l'axicabtagène ciloleucl au traitement de référence chez les patients atteints d'un LDGCB ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement

ZUMA-7 était un essai de phase III multicentrique, ouvert et avec répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité de YESCARTA par rapport au traitement de référence chez des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB), principalement d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade, qui était réfractaire à une chimiothérapie à base de rituximab et d'anthracycline comme traitement de première intention ou qui avait récidivé au cours des 12 mois suivant ce traitement. Seulement les patients qui souhaitaient passer à un traitement à fortes doses et à une autogreffe de cellules souches (s'ils avaient répondu au traitement de deuxième intention) étaient admissibles. Les patients atteints d'un LMPGCB n'étaient pas admissibles. Les patients qui avaient des antécédents ou étaient atteints d'un lymphome du système nerveux central (SNC) ou d'autres troubles touchant le SNC (tels que l'agitation/les convulsions ou l'ischémie vasculaire cérébrale), qui étaient atteints d'une maladie causée par l'effet de la masse de la tumeur nécessitant un traitement d'urgence, d'une infection évolutive ou grave, qui avaient des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et/ou qui présentaient un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 2 ou plus étaient exclus de l'étude.

Au total, 359 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir une perfusion unique de YESCARTA ou la chimiothérapie de référence, définie comme 2 ou 3 cycles de la chimiothérapie de référence. Les patients qui obtenaient une réponse complète ou partielle étaient alors admissibles à passer à un traitement à fortes doses et à une autogreffe de cellules souches. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction du statut de la maladie après un traitement de première intention (réfractaire primitif, récidive 6 mois tout au plus après la fin du traitement ou récidive plus de 6 mois et 12 mois tout au plus après la fin du traitement) et de deuxième intention (indice pronostique international [IPI] adapté à l'âge de 0 à 1 contre 2 à 3), tel qu'évalué au moment de la sélection.

À la suite d'une chimiothérapie de lymphodéplétion, YESCARTA a été administré en perfusion IV unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules). Le schéma de lymphodéplétion consistait en l'administration de cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie IV et de fludarabine à 30 mg/m² par

voie IV, aux 5^e, 4^e et 3^e jours précédant la perfusion de YESCARTA dans les deux cas. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de transition, limité à une corticothérapie ne modifiant pas la maladie, entre la leucaphérèse et la chimiothérapie de lymphodéplétion, à la discrétion de l'investigateur.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, l'âge médian était de 59 ans (intervalle : de 21 à 81 ans), 66 % étaient de sexe masculin et 83 %, de race blanche. D'après l'évaluation de l'investigateur, des cas de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre indication (63 %), de lymphome avec double expression (22 %), de lymphome à cellules B de haut grade, avec présence ou non d'un réarrangement des gènes MYC, BCL-2 ou BCL-6 (y compris les lymphomes appelés « double-hit » ou « triple-hit ») [19 %] et de LGCB issu d'un lymphome folliculaire (13 %) ont été diagnostiqués. Au total, 74 % des patients étaient atteints d'une maladie réfractaire primitive et 26 % des patients avaient connu une récurrence de la maladie dans les 12 mois qui ont suivi le traitement de première intention. Pour le traitement de deuxième intention, les patients présentaient un indice pronostique international (adapté à l'âge) de 0 ou 1 (55 %) ou de 2 ou 3 (45 %). En ce qui concerne l'indice fonctionnel ECOG, il était de 0 chez 54 % des patients et de 1 chez 46 % d'entre eux. La durée médiane de l'étude était de 24,9 mois.

Parmi les 180 patients répartis au hasard pour recevoir YESCARTA, 178 ont été soumis à une leucaphérèse et 170 ont été traités par YESCARTA. Chez les patients traités, 60 (33 %) ont reçu une corticothérapie de transition. YESCARTA a été fabriqué avec succès dans le cas des 178 patients soumis à une leucaphérèse. Huit patients (4 %) n'ont reçu aucun traitement après la leucaphérèse principalement en raison de l'évolution de leur maladie ou d'effets indésirables graves, ou parce qu'ils sont décédés. Chez les patients qui ont reçu une perfusion, le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la préparation du produit était de 13 jours (intervalle : de 10 à 24 jours), le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la livraison du produit était de 18 jours (intervalle : de 13 à 49 jours) et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la perfusion était de 26 jours (intervalle : de 16 à 52 jours). Parmi les 170 patients qui ont reçu YESCARTA, 166 (98 %) ont reçu, à 10 % près, la dose prévue (chez les patients pesant 100 kg ou moins, la dose cible était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables/kg; chez les patients pesant plus de 100 kg, la dose fixe cible était de $2,0 \times 10^8$ cellules CAR-T anti-CD19). Les 170 patients traités par YESCARTA ont tous fait l'objet d'un suivi d'au moins 7 jours après la perfusion dans un établissement de soins de santé.

Parmi les 179 patients répartis au hasard pour recevoir le traitement de référence, 168 ont reçu n'importe lequel des traitements de référence et 62 patients (37 %) ont reçu un traitement à fortes doses et une autogreffe de cellules souches conforme au protocole. Le manque de réponse à une chimiothérapie de sauvetage était la raison la plus fréquente pour ne pas passer à un traitement à fortes doses et une autogreffe de cellules souches.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans événement (SSE), établie par un comité d'examen indépendant à l'insu. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au Tableau 13 et la courbe de Kaplan-Meier de la SSE est présentée à la Figure 1.

Dans le cadre de cette étude, une amélioration statistiquement significative de la SSE a été mise en évidence chez les patients ayant été répartis au hasard dans le groupe YESCARTA, comparativement au groupe ayant reçu le traitement de référence (rapport de risque [RR] : 0,398 [IC à 95 % : 0,308 à 0,514]). Le taux estimé de SSE à 18 mois était de 41,5 % [IC à 95 % : 34,2 à 48,6] dans le groupe recevant YESCARTA et de 17,0 % [IC à 95 % : 11,8 à 23,0] dans le groupe recevant le traitement de référence.

Une amélioration du taux de réponse objective (TRO) a été démontrée chez 83 % (IC à 95 % : 77,1 à 88,5) des patients traités par YESCARTA qui ont obtenu une réponse contre 50 % (IC à 95 % : 42,7 à 57,8) des patients traités par le traitement de référence (valeur p : < 0,0001). Parmi les répondants, la durée de la réponse (DR) médiane était de 26,9 mois (intervalle : de 0 à 29 mois) dans le groupe recevant YESCARTA, contre 8,9 mois (intervalle : de 0 à 32 mois) dans le groupe recevant le traitement de référence. La survie sans progression (SSP) médiane (selon l'examen central à l'insu) dans le groupe recevant YESCARTA était de 14,9 mois (IC à 95 % : 7,2 à non estimable) contre 5,0 mois (IC à 95 % : 3,4 à 8,5) dans le groupe recevant le traitement de référence.

À l'issue d'une analyse provisoire prédéterminée de la survie globale (SG), menée au moment de l'analyse primaire de la SSE, le seuil de signification statistique n'avait pas été atteint (valeur α unilatérale allouée : 0,4 %). Il est prévu que l'analyse primaire de la SG soit effectuée après la survenue de 210 événements ou 5 ans après la répartition aléatoire du premier patient, selon la première éventualité. Des 179 patients répartis au hasard dans le groupe recevant le traitement de référence, 100 patients (56 %) ont par la suite reçu une thérapie cellulaire disponible commercialement ou expérimentale comme nouveau traitement contre un lymphome après le traitement de référence.

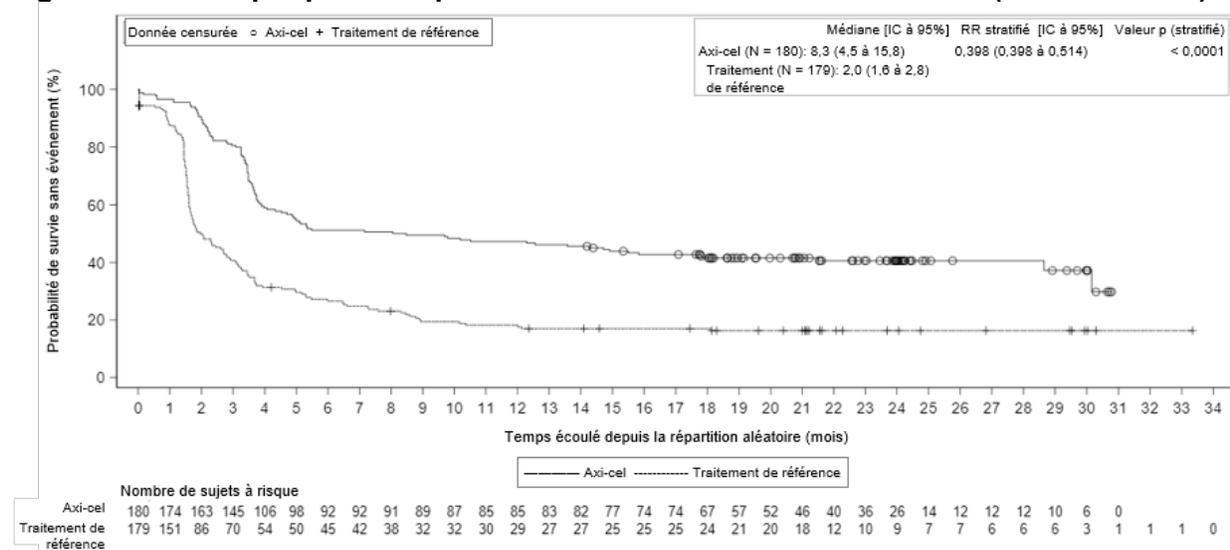
Tableau 13 Résumé des résultats sur l'efficacité provenant de l'étude ZUMA-7 (analyse primaire)

Résultats ^a	YESCARTA N = 180	Traitement de référence N = 179
Survie sans événement		
Nombre d'événements (%)	108 (60)	144 (80)
Médiane, mois [IC à 95 %] ^b	8,3 [4,5 à 15,8]	2,0 [1,6 à 2,8]
Rapport de risque (modèle stratifié) [IC à 95 %]	0,398 [0,308 à 0,514]	
Valeur p (basée sur le test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
Taux de réponse objective (%) [IC à 95 %]	83 [77,1 à 88,5]	50 [42,7 à 57,8]
Différence dans les TRO (IC à 95 %)	33,1 (23,2 à 42,1)	
Valeur p^d (basée sur le test de CMH stratifié)	< 0,0001	
Taux de réponse complète (%) [IC à 95 %]	65 [57,6 à 71,9]	32 [25,6 à 39,8]
Taux de réponse partielle (%) [IC à 95 %]	18 [13,0 à 24,8]	18 [12,6 à 24,3]

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable.

- Conformément à la classification du groupe de travail international de Lugano (Cheson 2014), d'après l'évaluation du comité d'examen indépendant.
- Méthode de Kaplan-Meier.
- Conformément à la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel. Dans toutes les analyses stratifiées, la stratification était fondée sur la réponse au traitement en première intention (réfractaire primitif, récurrence 6 mois tout au plus après la fin du traitement ou récurrence plus de 6 mois et 12 mois tout au plus après la fin du traitement) et l'indice pronostique international ajusté selon l'âge en deuxième intention.
- Pour effectuer le contrôle d'erreur de type I, un test statistique des paramètres d'efficacité principaux et secondaires clés a été effectué en suivant un plan hiérarchique : premièrement, la SSE a été évaluée à l'analyse primaire, suivie par le TRO, puis la SG si les résultats relatifs à la SSE et au TRO étaient significatifs.

Figure 1 Graphique de Kaplan-Meier de la survie sans événement (étude ZUMA-7)



ZUMA-1 : essai mené auprès d'un seul groupe visant à évaluer l'axicabtagène ciloleucl chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire et qui avaient reçu au moins deux traitements systémiques

ZUMA-1 était un essai de phase I/II multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une perfusion unique de YESCARTA administré à des adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B agressif, récidivant ou réfractaire après deux traitements systémiques ou plus. Les patients admissibles n'avaient pas répondu aux plus récents traitements ou avaient connu une récurrence dans l'année ayant suivi leur GCSH autologue. Les traitements antérieurs devaient comprendre un traitement par anticorps anti-CD20 et un schéma thérapeutique à base d'anthracycline.

L'étude excluait les patients qui avaient des antécédents de GCSH allogénique ou de traitement par CAR anti-CD19, qui étaient atteints d'un lymphome du SNC ou qui avaient des antécédents d'autres troubles du SNC (tels que l'agitation/les convulsions ou l'ischémie vasculaire cérébrale), qui avaient présenté des événements thrombotiques au cours des derniers six mois, qui présentaient un indice fonctionnel ECOG ≥ 2 , une numération lymphocytaire absolue $< 100/\mu\text{L}$, dont la clairance de la créatinine était $< 60 \text{ mL/min}$, qui affichaient un taux de transaminases hépatiques dépassant de plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale, dont la fraction d'éjection cardiaque était $< 50 \%$ ou dont la saturation en oxygène à l'air ambiant était inférieure à 92 %, qui étaient atteints d'une infection grave évolutive ou d'une maladie auto-immune évolutive nécessitant un traitement immunosuppresseur à action générale.

À la suite d'une chimiothérapie de lymphodéplétion, YESCARTA a été administré en perfusion IV unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale : 2×10^8 cellules). Le schéma de lymphodéplétion consistait en l'administration de cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie IV et de fludarabine à 30 mg/m² par voie IV, aux 5^e, 4^e et 3^e jours précédant la perfusion de YESCARTA dans les deux cas. Aucune chimiothérapie de transition n'était autorisée au cours de l'étude. Tous les patients ont été hospitalisés pendant la perfusion de YESCARTA et durant au moins 7 jours par la suite.

Parmi les 111 patients qui ont été soumis à une leucaphérèse, 103 patients ont reçu une chimiothérapie de conditionnement et 101 ont reçu YESCARTA (Tableau 12). Parmi les 10 patients qui ont été soumis à une leucaphérèse, mais n'ont pas reçu YESCARTA, un patient n'a pu recevoir le produit en raison d'un défaut de fabrication et les neuf autres n'ont pu être traités en raison de l'évolution de leur maladie ou d'effets indésirables graves avant la perfusion de YESCARTA. Le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la livraison du produit était de 17 jours (intervalle : de 14 à 51 jours), et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la perfusion était de 24 jours (intervalle : de 16 à 73 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR-T positives et viables/kg (intervalle : de 1,1 à $2,2 \times 10^6$ cellules/kg).

Parmi les 101 patients traités par YESCARTA, l'âge médian était de 58 ans (intervalle : de 23 à 76 ans), 67 % étaient de sexe masculin, et 86 %, de race blanche. En ce qui concerne l'indice fonctionnel ECOG initial, 42 % des patients présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 et 58 %, un indice fonctionnel ECOG de 1. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle : de 1 à 10), 76 % des patients étaient atteints d'une maladie réfractaire à un deuxième traitement ou plus et 21 % avaient connu une récurrence dans l'année suivant leur GCSH autologue; 46 % des patients présentaient un indice pronostique international de 3 ou 4 et 85 % étaient atteints d'une maladie de stade III ou IV. Soixante-dix-sept patients étaient atteints d'un LDGCB confirmé sur le plan histologique, 8 patients étaient atteints d'un LMPGCB et 16 étaient atteints d'un LDGCB issu d'un lymphome folliculaire, selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2008. Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, les cas de LDGCB comprenaient les LDGCB sans autre indication, d'autres sous-types de LDGCB et le lymphome B de haut grade, selon la classification de l'OMS de 2016. Quarante patients étaient évaluable pour ce qui est du statut mutationnel des gènes MYC (homologue de l'oncogène viral de la myélocytomatose), BCL-2 et BCL-6. Il a été montré que 27 patients atteints d'un LDGCB surexprimaient deux protéines (MYC et BCL-2); 4 patients atteints d'un lymphome à cellules B de haut grade présentaient un réarrangement des gènes MYC, BCL-2 ou BCL-6 (appelé « double ou triple-hit »); et 2 patients étaient atteints d'un lymphome à cellules B de haut grade sans autre indication. Soixante-six patients étaient évaluable sur le plan de la classification des cellules d'origine (type cellules B du centre germinatif [GCB] ou cellules B activées [ABC]). Parmi ces derniers, 49 étaient du type GCB et 17, du type ABC.

L'efficacité de YESCARTA a été évaluée au sein de la population en intention de traiter modifiée (ITM) correspondant à tous les patients ayant reçu YESCARTA (Tableau 14). Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO).

Tableau 14 Résumé des résultats sur l'efficacité provenant de l'étude de phase II ZUMA-1 (analyse primaire; 6 mois; examen indépendant) portant sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (population en ITM)

Paramètres d'efficacité	N = 101
Taux de réponse objective ^a , n (%) [IC à 95 %]	73 (72 %) (62 à 81)
Taux de rémission complète, n (%) [IC à 95 %]	52 (51 %) (41 à 62)
Taux de rémission partielle, n (%) [IC à 95 %]	21 (21 %) (13 à 30)
DR (mois) ^b Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle ^d Probabilité à 6 mois ^c (IC à 95 %)	9,2 (5,4 à NE) 0,0+ à 14,4+ 62,0 % (48,9 % à 72,7 %)
DR si la réponse optimale est une RC (mois) Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle ^d	NE (8,1 à NE) 0,4 à 14,4+
DR si la réponse optimale est une RP (mois) Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle ^d	2,1 (1,3 à 5,3) 0,03+ à 8,4+
Suivi médian pour la DR (mois) ^{b,c} [IC à 95 %]	7,9 (6,2 à 9,6)

DR = durée de la réponse; GCS = greffe de cellules souches; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; RC = rémission complète; RP = rémission partielle.

^a La réponse objective a été évaluée selon les critères de réponse révisés de l'International Working Group; Cheson, B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 10 févr. 2007;25(5).

^b Parmi toutes les personnes ayant répondu au traitement. La DR est mesurée entre la date de la première réponse objective (phase d'entretien) et la date de la récurrence ou du décès attribuable à la récurrence ou aux effets toxiques. La DR a été censurée pour 60 % des patients qui ont obtenu une RC ou une RP, y compris ceux qui ont reçu un nouveau traitement, qui ont subi une GCS ou qui ont maintenu une réponse soutenue. La DR a été censurée au moment de la GCS pour les patients qui ont subi la greffe alors qu'ils répondaient au traitement.

^c Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.

^d Le symbole « + » indique une valeur censurée.

Parmi les 101 patients inclus dans l'analyse primaire, le meilleur TRO était de 72 % (73/101) [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 62 à 81]. Cinquante-deux patients (51 %) ont obtenu une RC et 21 patients (21 %) ont obtenu une RP. La DR médiane était de 9,2 mois (IC à 95 % : 5,4 à NE). Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 0,9 mois (intervalle : de 0,8 à 6,2 mois). La DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de RP (Tableau 14).

Tableau 15 Résumé des résultats sur l'efficacité provenant de l'étude de phase II ZUMA-1 (analyse de 12 mois; examen indépendant) portant sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (population en ITM)

Paramètres d'efficacité	N = 101
Taux de réponse objective ^a , n (%) [IC à 95 %]	73 (72 %) (62 à 81)
Taux de rémission complète, n (%) [IC à 95 %]	52 (51 %) (41 à 62)
Taux de rémission partielle, n (%)	21 (21 %)

Paramètres d'efficacité	N = 101
[IC à 95 %]	(13 à 30)
DR (mois) ^b	
Médiane ^c	14,0
[IC à 95 %]	(8,3 à NE)
Intervalle	0,0+ à 17,3+
Probabilité à 12 mois ^c (IC à 95 %)	52,7 % (38,6 % à 65,0 %)
DR si la réponse optimale est une RC (mois)	
Médiane ^c	NE
[IC à 95 %]	(11,3 à NE)
Intervalle	0,4 à 17,3+
DR si la réponse optimale est une RP (mois)	
Médiane ^c	2,1
[IC à 95 %]	(1,3 à 5,3)
Intervalle	0,0+ à 12,1+
Suivi médian pour la DR (mois) ^{b,c}	11,1
[IC à 95 %]	(10,8 à 13,6)

DR = durée de la réponse; GCS = greffe de cellules souches; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; RC = rémission complète; RP = rémission partielle.

^a La réponse objective a été évaluée selon les critères de réponse révisés de l'International Working Group; Cheson, B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 10 févr. 2007;25(5).

^b Parmi toutes les personnes ayant répondu au traitement. La DR est mesurée entre la date de la première réponse objective (phase d'entretien) et la date de la récurrence ou du décès attribuable à la récurrence ou aux effets toxiques. La DR a été censurée pour 59 % des patients qui ont obtenu une RC ou une RP, y compris ceux qui ont reçu un nouveau traitement, qui ont subi une GCS ou qui ont maintenu une réponse soutenue. La DR a été censurée au moment de la GCS pour les patients qui ont subi la greffe alors qu'ils répondaient au traitement.

^c Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.

^d Le symbole « + » indique une valeur censurée.

Selon l'analyse effectuée durant le suivi de 12 mois, le TRO était de 72 % (73/101) [IC à 95 % : 62 à 81]. Cinquante-deux patients (51 %) ont obtenu une RC et 21 patients (21 %) ont obtenu une RP. La DR médiane était de 14 mois (IC à 95 % : 8,3 à NE). Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1,0 mois (intervalle : de 0,8 à 6,3 mois). La DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de RP (Tableau 15).

Selon l'analyse effectuée durant le suivi de 24 mois dans le cadre de l'étude de phase II ZUMA-1 (examen indépendant; population en ITM), le TRO était de 74 % (75/101) et la durée médiane du suivi était de 27,1 mois. Cinquante-cinq patients (54 %) ont obtenu une RC et 20 patients (20 %) ont obtenu une RP. La DR médiane n'a pas été atteinte (le suivi médian pour la DR était de 22,9 mois). Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1,0 mois (intervalle : de 0,8 à 12,2 mois). La DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de RP. Parmi les 55 patients ayant obtenu une RC, 7 présentaient une maladie stable et 10 avaient obtenu une RP selon l'évaluation initiale de leur tumeur, qui est devenue une RC, mais 15,3 mois après la perfusion de YESCARTA.

Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, une étude de cohorte subséquente portant sur la gestion de l'innocuité, menée en mode ouvert et visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de YESCARTA utilisé en concomitance avec des corticostéroïdes et/ou du tocilizumab pour la prise en charge des événements neurologiques ou d'un SLC de grade 1 (voir Tableau 2 et Tableau 3) a été réalisée auprès d'un total de 46 patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire, parmi lesquels 41 patients ont été traités par YESCARTA. Les résultats d'efficacité observés dans cette cohorte de patients étaient comparables à ceux des cohortes de l'étude pivot ZUMA-1.

Lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

Tableau 16 Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'essai clinique portant sur le lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
ZUMA-5 (Phase 2)	Essai multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe de patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire, y compris le lymphome folliculaire	Perfusion IV unique de YESCARTA à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules)	153 patients soumis à une leucaphérèse; 148 patients traités par une chimiothérapie de conditionnement; 148 patients traités par YESCARTA; 124 patients étaient atteints d'un lymphome folliculaire	Patients traités : 59,9 ans (intervalle : de 34 à 79 ans)	Patients traités : 84 (57 %) hommes 64 (43 %) femmes

L'efficacité et l'innocuité de YESCARTA chez les adultes ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 2, en mode ouvert et comprenant un seul groupe menée auprès de patients atteints d'un LNH indolent à cellules B récidivant ou réfractaire dont la majorité étaient atteints d'un LF récidivant ou réfractaire (n = 124/148). Les patients atteints de LF de grade 3b, d'un lymphome transformé, d'un lymphome touchant le CNS ou d'autres lymphomes agressifs n'étaient pas admis.

Pour être admissibles, les patients devaient avoir au moins 18 ans et être atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques antérieurs et avoir maintenu un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les traitements antérieurs devaient inclure un anticorps monoclonal anti-CD20, administré en association avec un agent alkylant (l'anticorps anti-CD20 en monothérapie ne faisait pas partie des traitements acceptés aux fins d'admissibilité des patients). Les patients dont la maladie était stable (qui n'ont connu aucune récurrence) plus d'un an après la fin du traitement n'étaient pas considérés comme admissibles. Les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches, un traitement par des cellules CAR anti-CD19 ou un autre traitement par des cellules T génétiquement modifiées ont été exclus de l'étude. Les patients ayant des antécédents de trouble du SNC (notamment les convulsions ou l'ischémie cérébrovasculaire), affichant une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 50 % ou une saturation en oxygène à l'air ambiant inférieure à 92 %, ou atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement immunosuppresseur à action générale ne pouvaient pas y participer. Les patients atteints d'une infection grave ou évolutive étaient exclus. Au moment de l'analyse primaire, un total de 84 patients atteints de LF dans l'ensemble d'analyse inférentielle (EAI) avaient une durée médiane réelle de suivi de 17,3 mois (intervalle : de 0,3 à 30,4 mois). Dans l'analyse de suivi actualisée à 18 mois, les 86 patients atteints de LF dans l'EAI avaient une durée médiane réelle de suivi de 23,26 mois (intervalle : de 0,3 à 37,7+ mois).

Au moment de l'analyse primaire, un total de 151 patients atteints d'un LNHi étaient recrutés et 146 étaient traités par YESCARTA, dont 124 patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. À la suite d'une chimiothérapie de lymphodéplétion, YESCARTA a été administré en perfusion IV unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti-CD19/kg. Le schéma de lymphodéplétion consistait en l'administration de cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie IV et de fludarabine à 30 mg/m² par

voie IV, aux 5^e, 4^e et 3^e jours précédant la perfusion de YESCARTA dans les deux cas. Tous les patients ont été hospitalisés pendant la perfusion de YESCARTA et durant au moins 7 jours par la suite.

Ce n'est qu'après avoir obtenu des données de suivi d'au moins 12 mois, par rapport à la première évaluation de la réponse au traitement d'au moins 80 patients atteints d'un LF ayant rempli les critères d'admissibilité (appelées l'ensemble d'analyse inférentielle [EAI]) que les chercheurs devaient procéder à l'analyse primaire. L'EAI était un sous-groupe de l'ensemble d'analyse intégral qui comprenait tous les patients atteints de LF ayant été recrutés dans l'étude ZUMA-5. Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO). Quant aux critères d'évaluation secondaires, ils comprenaient le taux de rémission complète (RC), la durée de la rémission (DR) ainsi que la fréquence des effets indésirables. Une analyse a pu être effectuée après un suivi de 18 mois, lorsqu'au moins 80 patients atteints d'un LF avaient fait l'objet d'un suivi pendant une période minimale de 18 mois après la perfusion de YESCARTA.

Lors de l'analyse de suivi effectuée au 18^e mois, 5 des 153 patients atteints d'un LNHi (124 patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire) qui ont été soumis à une leucaphérèse n'ont pas été traités, essentiellement en raison d'un non-respect des conditions d'admissibilité, ou ont connu une rémission complète ou sont décédés avant la chimiothérapie de lymphodéplétion. Aucun problème de fabrication n'a été constaté. Le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et le lancement du produit était de 12 jours (intervalle : de 10 à 37 jours), de 17 jours (intervalle : de 13 à 72 jours) entre la leucaphérèse et la livraison du produit et de 28 jours (intervalle : de 19 à 330 jours) entre la leucaphérèse et la perfusion de YESCARTA. La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR-T anti-CD19/kg.

L'analyse primaire a porté sur l'EAI, constitué de 84 patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire ayant reçu YESCARTA chez qui l'efficacité était évaluable, et un suivi d'au moins 12 mois après la première évaluation de la réponse au traitement était possible. Chez ces 84 patients atteints d'un LF récidivant ou réfractaire, le TRO était de 94 % (IC à 95 % : 87 à 98) et le taux de RC, de 79 % (IC à 95 % : 68 à 87). Parmi les personnes ayant répondu au traitement, le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1 mois (intervalle : de 0,8 à 3,1 mois) et la DR médiane n'a pas été atteinte (intervalle : de 0,0 à 25,0+ mois). Parmi les 25 patients atteints d'un LF qui ont initialement obtenu une RP, 13 d'entre eux ont, par la suite, obtenu une RC. L'analyse d'un sous-groupe portait notamment sur le TRO chez les patients dont la maladie était réfractaire (94 %), ayant un score FLIPI (de l'anglais Follicular Lymphoma International Prognostic Index) ≥ 3 (95 %) ainsi qu'une charge tumorale élevée (95 %) et avait évolué dans les 24 mois suivant leur première immunothérapie (94 %) et avant le traitement par la PI3K (96 %) (voir Tableau 17).

Les résultats d'efficacité de l'analyse primaire, portant sur l'EAI, correspondaient au TRO et au taux de RC observés dans l'ensemble d'analyse intégrale, qui comprenait tous les patients atteints de LF récidivant ou réfractaire sans égard à la date limite de collecte de données (c.-à-d. que les patients n'ont pas nécessairement eu la possibilité de faire l'objet d'un suivi de 12 mois après la première évaluation de la réponse au traitement). L'ensemble d'analyse intégrale comprenait également les patients recrutés n'ayant pas reçu YESCARTA (n = 3). Le TRO observé dans l'ensemble d'analyse intégrale, qui comprenait 127 patients atteints de LF récidivant ou réfractaire, était de 91 % (IC à 95 % : 85 à 96), et le taux de RC était de 75 % (IC à 95 % : 66 à 82).

Tableau 17 Analyse primaire de l'efficacité chez les patients atteints de LF récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques et ayant eu la possibilité de faire l'objet d'un suivi d'au moins 12 mois dans le cadre de l'étude ZUMA-5 (ensemble d'analyse inférentielle, EAI^d)

Paramètres d'efficacité	N = 84
Taux de réponse objective ^a , n (%) [IC à 95 %]	79 (94 %) (87 % à 98 %)
Taux de rémission complète, n (%) [IC à 95 %]	66 (79 %) (68 % à 87 %)
Taux de rémission partielle, n (%) [IC à 95 %]	13 (15 %) (9 % à 25 %)
DR (mois) ^b Médiane ^c (IC à 95 %) Intervalle Probabilité à 12 mois ^c (IC à 95 %)	NE (20,8 à NE) 0,0+ à 25,0+ 77,0 % (65,6 % à 85,1 %)
Suivi médian pour la DR (mois) ^{b,c} (IC à 95 %)	14,1 (13,6 à 16,7)

DR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; RC = rémission complète; RP = rémission partielle.

^a La réponse objective a été évaluée selon les critères de réponse révisés de l'International Working Group; Cheson, B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.

^b La DR est définie comme le temps écoulé entre la première réponse objective au traitement et la progression de la maladie, selon les critères de Lugano (Cheson et al., 2014) ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les résultats des sujets ne répondant pas aux critères à la date limite de collecte des données pour l'analyse seront censurés à la date à laquelle la dernière évaluation de la maladie évaluable dont ils sont atteints a eu lieu (celle précédant la date limite de collecte des données) ou à la date marquant le début d'un nouveau traitement anticancéreux (y compris une greffe de cellules souches ou une reprise du traitement par l'axicabtagène ciloleucl), selon la première éventualité.

^c Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier

^d Ensemble d'analyse inférentielle [EAI] : défini comme ayant reçu Yescarta, répondant à tous les critères d'admissibilité et ayant eu la possibilité de faire l'objet d'un suivi d'au moins 12 mois

^e Le symbole + indique une valeur censurée.

Une analyse descriptive du suivi à 18 mois qui a pris en compte l'EAI (défini comme ayant reçu Yescarta, répondant à tous les critères d'admissibilité et ayant eu la possibilité de faire l'objet d'un suivi d'au moins 18 mois) a été menée auprès de 86 patients atteints de LF récidivant ou réfractaire chez qui l'efficacité était évaluable. Dans l'EAI, le TRO était de 94 % et le taux de RC était de 79 %. La DR médiane n'a pas été atteinte (intervalle : 0,0+ à 25,0+ mois) et la proportion de personnes ayant répondu au traitement et chez qui la réponse s'est maintenue était de 65 % après 18 mois.

14.3 Immunogénicité

Un potentiel d'immunogénicité existe avec YESCARTA. La détection de la formation d'anticorps est hautement dépendante de la sensibilité et de la spécificité de la méthode. Le test de dépistage consiste en une méthode immunoenzymatique à double détermination d'anticorps (ELISA), en vue de détecter les liaisons entre des anticorps et FMC63, l'anticorps d'origine des cellules CAR anti-CD19. Le test ELISA a été utilisé pour identifier rapidement les échantillons positifs. Onze patients (4 %) ont obtenu un résultat positif de détection des anticorps anti-FMC63 au départ, avant l'administration de la dose, dans les études ZUMA-7 et ZUMA-1, et un patient (1 %), dont le résultat initial était négatif, présentait un résultat positif après le jour 0 au test de dépistage ELISA (ZUMA-7). Dans l'étude ZUMA-5, le résultat du test de détection des

anticorps était positif dans 14 % des cas (20 patients) au début de l'étude et 4 patients (3 %) qui avaient un résultat négatif au test de dépistage des anticorps au début de l'étude affichaient un résultat positif au test ELISA après le jour 0. Les patients traités par YESCARTA qui avaient obtenu un résultat positif pour les anticorps au test de dépistage ELISA affichaient un résultat négatif à un dosage cellulaire de confirmation, qui s'appuyait sur une portion extracellulaire de cellules CAR correctement enroulées et exprimées (scFV, charnière et lieu). Rien ne prouve que la cinétique de l'expansion initiale et de la persistance de YESCARTA ou que l'innocuité ou l'efficacité de YESCARTA étaient altérées chez ces patients dans les études cliniques.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Étant donné que YESCARTA contient des cellules T humaines génétiquement modifiées, aucune épreuve in vitro, ni aucun modèle ex vivo ou in vivo ne permet de circonscrire avec exactitude les caractéristiques toxicologiques du produit humain. Par conséquent, les études de toxicologie classiques normalement réalisées lors de la mise au point de médicaments n'ont pu être réalisées.

Aucune étude sur la carcinogenèse et la génotoxicité de YESCARTA n'a été menée.

Aucune étude évaluant les effets de YESCARTA sur la fertilité, la reproduction et le développement n'a été réalisée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1) ^{Pr}ACTEMRA (tocilizumab, 20 mg/mL) [solution concentrée pour perfusion]; 162 mg/0,9 mL [solution pour injection], Hoffmann-La Roche Limitée, n° de contrôle de la présentation : 198824, monographie de produit, 30 août 2017.
- 2) ^{Pr}Phosphate de fludarabine, Teva Canada Ltée. Solution stérile de phosphate de fludarabine pour injection, 25 mg/mL (2 mL par fiole). Monographie de produit, Toronto, Canada. Date de révision : 1^{er} mars 2016.
- 3) ^{Pr}PROCYTOX (cyclophosphamide), Corporation Baxter. ^{Pr}PROCYTOX, cyclophosphamide en comprimés, USP : cyclophosphamide pour injection à 25 mg, 50 mg : 200 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg (poudre pour injection) par flacon. Monographie de produit, Mississauga, Ontario. Date de révision : 7 septembre 2012.
- 4) ^{Pr}APO-PREDNISONNE, Apotex Inc. ^{Pr}APO-PREDNISONNE, comprimés de prednisone, USP, à 1 mg, 5 mg et 50 mg. Renseignements thérapeutiques canadiens. Toronto, Canada. Date de révision : 28 mai 2015.
- 5) ^{Pr}DEXAMETHASONE OMEGA UNIDOSE, Laboratoires Oméga Ltée. ^{Pr}DEXAMETHASONE OMEGA UNIDOSE (injection de phosphate sodique de dexaméthasone, USP) [10 mg/mL]. Montréal, Québec, Canada. Date de rédaction : 12 juin 2012.
- 6) ^{Pr}ZYLOPRIM^{MD}, AA Pharma Inc. Comprimés d'allopurinol à 100, 200 et 300 mg. Monographie de produit, Vaughan, Ontario, Canada. Date de préparation : 15 septembre 2010.
- 7) ^{Pr}KINERET^{MD} (anakinra, solution pour injection, 150 mg/mL). Swedish Orphan Biovitrum AB. Monographie de produit, Stockholm, Suède. Date d'approbation : 28 mars 2018.

- 8) PrSYLVANT^{MD} (siltuximab pour injection; 100 mg/fiole et 400 mg/fiole). Janssen Inc. Monographie de produit, Toronto, Ontario, Canada. Date d'approbation : 16 mars 2018.
- 9) PrJAKAVI^{MD} (comprimés de ruxolitinib; 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg). Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit, Dorval, Québec, Canada. Date de révision : 28 septembre 2018.
- 10) GAMMAGARD LIQUID (Immunoglobulines pour injection intraveineuse [IgIV] à 10 %, Solution pour perfusion). Shire Pharma Canada ULC. Toronto, Ontario, Canada. Monographie de produit. Date d'approbation : 4 mai 2018.
- 11) PrATGAM^{MD} (sérum antithymocyte [équin]). Pfizer Canada Inc. Concentré pour solution pour perfusion/solution stérile – 50 mg/mL). Monographie de produit, Kirkland, Québec, Canada. Date de révision : 28 mai 2014.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Yescarta^{MD} (axicabtagène ciloleucel) Suspension pour perfusion intraveineuse

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Yescarta**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Yescarta**.

Mises en garde et précautions importantes

Yescarta peut entraîner des effets secondaires graves qui mettent la vie en danger. Parfois, ces effets secondaires graves mettant la vie en danger peuvent causer la mort. Les effets indésirables graves de **Yescarta** incluent notamment :

- **Le syndrome de libération de cytokines (SLC)** : si vous êtes atteint du SLC, vous pourriez ressentir l'un des symptômes suivants : frissons, forte fièvre, sensation de faiblesse ou de très grande fatigue, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires ou articulaires, étourdissements, maux de tête, toux, essoufflement et battements cardiaques rapides ou irréguliers. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez l'un de ces symptômes.
- **Des effets secondaires neurologiques** : si vous avez des effets neurologiques graves, vous pourriez ressentir l'un des symptômes suivants : crise convulsive, tremblements, difficulté à parler ou à avaler, étourdissements, confusion, délire, perte de mémoire, convulsions, perte d'équilibre et perte de conscience ou diminution de l'état de conscience. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous ressentez l'un de ces symptômes.

Seul un professionnel de la santé expérimenté pourra vous administrer **Yescarta** dans un centre de traitement spécialisé.

Pourquoi Yescarta est-il utilisé?

- **Yescarta** est un traitement contre le lymphome à grandes cellules B ou le lymphome folliculaire dont vous êtes atteint – deux types de cancer qui s'attaquent aux globules blancs.
 - Chez les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B, il est utilisé en cas d'échec avec un autre type de traitement, ou lorsque le cancer est revenu après le traitement. Il est également utilisé pour traiter les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B lorsque la maladie n'a pas répondu au traitement ou s'est aggravée après s'être initialement améliorée.
 - Chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire, il est utilisé en cas d'échec avec au moins deux autres types de traitement, ou lorsque le cancer est revenu après le traitement.

Comment Yescarta agit-il?

Yescarta est fabriqué avec vos propres globules blancs. Certains de vos globules sont prélevés de votre sang, puis modifiés génétiquement pour fabriquer **Yescarta**. **Yescarta** vous sera administré par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. **Yescarta** reconnaît les cellules de votre lymphome et les attaque.

Quels sont les ingrédients dans Yescarta?

- Ingrédients médicinaux : axicabtagène ciloleucl
- Ingrédients non médicinaux : Cryostor® CS10, chlorure de sodium, albumine sérique humaine

Yescarta est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Yescarta se présente sous la forme d'un sac de perfusion contenant une suspension cellulaire. La totalité du contenu du sac doit vous être administrée par perfusion intraveineuse en un traitement unique utilisé une seule fois.

Ne prenez pas Yescarta si :

- vous êtes allergique à **Yescarta** ou à l'un des autres ingrédients qui entrent dans sa formulation (voir « Quels sont les ingrédients dans **Yescarta**? », ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Yescarta, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une tumeur au cerveau ou tout autre type de cancer;
- vous avez eu une greffe de cellules souches ou toute autre greffe d'organe dans le passé;
- vous avez ou avez eu des problèmes affectant votre cœur, votre tension artérielle, vos poumons, votre foie ou vos reins;
- vous avez eu des caillots sanguins dans votre corps;
- vous présentez tout symptôme de SLC (inflammation systémique grave), tel que des frissons, une forte fièvre, une sensation de faiblesse ou de très grande fatigue, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs musculaires ou articulaires, des étourdissements, des maux de tête, une toux, un essoufflement ou des battements cardiaques rapides ou irréguliers;
- vous présentez tout symptôme de problèmes neurologiques, comme de l'agitation, un accident vasculaire cérébral, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler, de la confusion, un délire, une perte de mémoire, des convulsions, une perte d'équilibre, une perte de conscience ou une diminution de votre état de conscience;
- vous présentez tout symptôme d'infection, tel que de la fièvre (38 °C/100,4 °F), des frissons, un mal de gorge, une toux, des douleurs thoraciques, des douleurs à l'estomac, des vomissements et de la diarrhée;
- vous présentez tout symptôme d'un faible taux de globules rouges, tel qu'une sensation de faiblesse ou de grande fatigue, un essoufflement;
- vous présentez tout symptôme d'une diminution du nombre de plaquettes (un type de cellules présent dans le sang), comme des saignements ou des ecchymoses (bleus) apparaissant plus facilement;

- vous souffrez ou avez souffert d'hépatite B ou C; ou avez contracté le VIH (virus de l'immunodéficience humaine);
- vous avez reçu un vaccin au cours des 6 dernières semaines ou vous prévoyez d'en recevoir un dans les prochains mois;
- vous présentez tout symptôme de réactions allergiques graves, comme un essoufflement ou de la difficulté à respirer, des éruptions cutanées, une enflure aux lèvres, à la langue ou au visage, une douleur à la poitrine, des étourdissements ou des évanouissements;
- vous présentez tout symptôme du syndrome de lyse tumorale, comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des crampes ou des spasmes musculaires, de la faiblesse, des engourdissements ou des fourmillements, une sensation de fatigue, une quantité réduite d'urine, des battements cardiaques irréguliers, de la confusion, de l'agitation, un délire ou des convulsions;
- vous êtes enceinte, pensez que vous êtes enceinte ou pensez le devenir;
- vous êtes un homme et planifiez d'avoir un enfant après le traitement avec **Yescarta**;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

- Ne conduisez pas un véhicule, ne faites pas fonctionner de la machinerie lourde et ne prenez pas part à des activités dangereuses au cours des 8 semaines suivant votre traitement avec **Yescarta**, car ce produit peut causer de la somnolence, de la confusion, de la faiblesse, ainsi que des problèmes de mémoire et de coordination.
- Ne faites aucun don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules qui seraient destinés à la transplantation après un traitement avec **Yescarta**.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été signalés à la suite de l'utilisation de **Yescarta**. La LMP est une infection rare du cerveau qui peut être mortelle. Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez ou si quelqu'un remarque les signes suivants : faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse touchant les membres, troubles de la vision, altération du jugement, de la mémoire et de l'orientation, confusion ou changements de personnalité. Votre médecin peut demander des examens supplémentaires s'il soupçonne une LMP.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Yescarta :

- Les corticostéroïdes, les traitements de chimiothérapie et d'autres médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire et rendre **Yescarta** moins efficace.
- Les vaccins : **Yescarta** pourrait diminuer l'efficacité de certains vaccins. Il pourrait être dangereux pour vous de recevoir un vaccin viral vivant (un type de vaccin fabriqué à partir d'un virus atténué) pendant ou peu de temps après un traitement avec **Yescarta**.

Comment vais-je recevoir Yescarta?

- Étant donné que **Yescarta** est fabriqué à l'aide de vos propres globules blancs, on prélèvera votre sang au moyen d'une technique appelée « leucaphérèse », qui consiste à extraire certains de vos globules blancs, puis à les concentrer.
- Vos cellules sanguines seront envoyées dans un centre pour fabriquer votre **Yescarta**.

- Avant d'obtenir **Yescarta**, vous recevrez une chimiothérapie durant 3 jours, afin de préparer votre corps.
- Lorsque votre **Yescarta** sera prêt, votre professionnel de la santé vous l'administrera au moyen d'un cathéter inséré dans une veine (perfusion intraveineuse). La perfusion dure habituellement moins de 30 minutes.
- Après le traitement avec votre **Yescarta**, vous serez surveillé quotidiennement, pendant au moins 7 jours, à l'établissement de santé où vous aurez reçu votre **Yescarta**. Vous devrez par ailleurs rester à proximité de cet endroit pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement avec **Yescarta**. Votre professionnel de la santé vous aidera à atténuer les effets secondaires qui pourraient se manifester.
- Vous pourriez être hospitalisé en raison d'effets secondaires; votre professionnel de la santé vous donnera votre congé de l'hôpital si vos effets secondaires sont maîtrisés et si vous pouvez quitter l'établissement en toute sécurité.
- Votre médecin vous donnera une **Carte d'alerte pour le Patient**. Lisez-la attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Montrez toujours votre Carte d'alerte pour le Patient au médecin ou à l'infirmière lorsque vous les rencontrez ou lorsque vous allez à l'hôpital.
- Votre professionnel de la santé souhaitera procéder à des analyses de sang pour évaluer votre état. Il est important que vous vous y soumettiez. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour en fixer un autre.

Dose habituelle :

Yescarta se présente sous la forme d'un sac de perfusion contenant une suspension cellulaire. La dose cible est de 2×10^6 cellules T modifiées vivantes (cellules CAR-T) par kg de poids corporel, avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR-T (si vous pesez 100 kg ou plus). La totalité du contenu du sac de perfusion doit vous être administrée en un seul traitement unique.

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

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir en prenant **Yescarta**. Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très courants :

- Basse pression, étourdissements
- Maux de tête, difficulté à parler, agitation, tremblements, sensation de malaise, constipation, diarrhée, douleurs à l'estomac, vomissements
- Essoufflement, toux
- Faible taux des anticorps appelés immunoglobulines, ce qui peut entraîner des infections
- Douleurs musculaires, douleur au dos
- Fatigue extrême
- Déshydratation
- Augmentation du taux de protéines du foie appelées transaminase
- Difficulté à dormir
- Perte d'intérêt pour les activités habituellement pratiquées ou humeur dépressive
- Congestion nasale

Courants :

- Difficulté à comprendre les chiffres, perte de mémoire

- Spasmes musculaires
- Gonflement
- Éruptions cutanées
- Démangeaisons

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Forte fièvre, frissons, difficulté à respirer, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires, douleurs articulaires, basse pression, étourdissements et vertiges (possibles symptômes d'un syndrome de libération de cytokines [SLC])		✓	✓
Crises d'épilepsie (convulsions), tremblements, perte de conscience/diminution de l'état de conscience, confusion, perte d'équilibre ou de coordination, difficultés liées aux soins personnels, difficultés de lecture, d'écriture et de compréhension (symptômes possibles de troubles neurologiques)		✓	✓
Convulsions d'une durée de 5 minutes ou plus, ou convulsions récurrentes sans récupération entre chaque épisode		✓	✓
Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou tremblements; selon le site de l'infection, vous pourriez aussi avoir une toux, de la difficulté à respirer, de la douleur au moment d'uriner ou du sang dans les urines, des maux de gorge ou des douleurs thoraciques (symptômes possibles d'infection)		✓	
Faiblesse, perte d'énergie, battements cardiaques rapides, essoufflement, teint pâle, faible taux de globules rouges dans les tests sanguins (symptômes possibles d'un faible taux de globules rouges dans le sang)		✓	
Apparition spontanée de saignements ou d'ecchymoses (symptômes possibles d'un faible taux de plaquettes dans le sang ou thrombocytopenie)		✓	
COURANT			
Faible taux de globules blancs dans les tests sanguins; vous pourriez ou non avoir une infection en même temps (neutropénie ou neutropénie fébrile)		✓	
Changements touchant le fonctionnement ou le rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire ou diminution de la fraction d'éjection)		✓	
Essoufflement, difficulté à respirer en position allongée (symptômes possibles d'une insuffisance cardiaque)		✓	✓
Perte de conscience, absence de battements cardiaques (symptômes possibles d'un arrêt cardiaque)		✓	✓
Très faible quantité d'urine ou absence d'urine (symptômes possibles d'une atteinte rénale aiguë)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anxiété, nervosité		✓	
Étourdissements, vertiges causés par une baisse de la tension artérielle (basse pression)		✓	
Maux de tête ou étourdissements causés par une élévation de la tension artérielle (haute pression)		✓	
Essoufflement, battements cardiaques rapides, décoloration bleue des lèvres ou des extrémités (symptômes possibles d'une hypoxie)		✓	
Douleurs thoraciques, toux et essoufflement causés par la présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural)		✓	
Essoufflement extrême ou difficulté à respirer, sensation d'étouffement, anxiété, agitation, toux, crachats spumeux avec ou sans présence de sang, lèvres de couleur bleue ou battements cardiaques rapides causés par la présence de liquide dans les poumons (symptômes possibles d'un œdème pulmonaire)		✓	✓
Fuite de liquides depuis les vaisseaux sanguins vers les tissus environnants (syndrome de fuite capillaire)		✓	
Sensation de grande fatigue (sommolence)		✓	
État de confusion sévère (délire)		✓	✓
Activation extrême du système immunitaire avec fièvre, éruptions cutanées et atteintes du foie, des cellules sanguines et du cerveau (histiocytose hémato-phagique)		✓	✓
Saignement spontané ou prolongé et excessif (coagulopathie)		✓	✓
Caillots sanguins diminuant le flux sanguin (thrombose)		✓	
Baisse du taux de sodium dans le sang, causant parfois des nausées, des maux de tête, de la somnolence, de l'agitation, de l'irritabilité, de la faiblesse et des crampes musculaires (hyponatrémie)		✓	
Baisse du taux de phosphate dans le sang, entraînant parfois de la faiblesse musculaire (hypophosphatémie)		✓	
Baisse du taux de potassium dans le sang, pouvant éventuellement causer de la faiblesse et des spasmes musculaires ainsi qu'un rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)		✓	
Nausées, vomissements, respiration rapide et léthargie causés par des taux élevés d'acide dans le sang (acidose métabolique)		✓	
Difficulté à avaler (dysphagie)		✓	✓
RARE			
Inflammation et enflure de la moelle spinale qui peuvent causer une paralysie partielle ou totale des membres et du tronc (myélite, œdème de la moelle spinale et quadriplégie)		✓	✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse touchant les membres, troubles de la vision, altération du jugement, de la mémoire et de l'orientation, confusion, changements de personnalité (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LMP])		✓	✓
Fièvre, frissons, tremblements, nausées, vomissements, fatigue, vertiges, douleur au point d'injection, cloques, démangeaisons et/ou essoufflement ou respiration sifflante pendant ou peu de temps après la perfusion (possible réaction liée à la perfusion)		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour en savoir davantage au sujet de Yescarta :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.gilead.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada Inc.

Dernière révision : 2024-01-09

Kite Pharma, Inc.
Santa Monica, CA 90404
États-Unis

Fabriqué pour :
Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (ON) L5N 7K2

Yescarta^{MD} est une marque de commerce de Kite Pharma, Inc., une filiale en propriété exclusive de Gilead Sciences, Inc.



Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© Kite Pharma Inc., 2023.

e214145-GS-007