

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT DE L'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉE AU PATIENT

PRYESCARTA^{MD}

Axicabtagène ciloleucel

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 : L01X)

Kite Pharma Inc.
Santa Monica, CA 90404

Fabriqué pour :
Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (ON) L5N 2W3

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
13 février 2019

Date de révision :
28 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234015

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques

28 février 2020

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		4
1	INDICATIONS	4
1.1	Pédiatrie (< 18 ans)	4
1.2	Gériatrie (≥ 65 ans)	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
3	ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1	Considérations posologiques	5
4.2	Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.3	Administration	6
4.4	Reconstitution	7
4.5	Dose omise	7
5	SURDOSAGE	7
6	FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7	DESCRIPTION	8
8	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
	Généralités	9
	Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner de la machinerie	9
	Système immunitaire	10
	Surveillance et analyses de laboratoire	13
	Effets neurologiques	13
	Santé sexuelle	16
8.1	Populations particulières	17
8.1.1	Femmes enceintes	17
8.1.2	Allaitement	17
8.1.3	Pédiatrie (< 18 ans)	17
8.1.4	Gériatrie (≥ 65 ans)	17
9	EFFETS INDÉSIRABLES	17
9.1	Aperçu des effets indésirables du médicament	17
9.2	Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	18
9.3	Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques	20
9.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	21
	Effets indésirables rapportés après la commercialisation	22
10	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
10.1	Aperçu	22
10.2	Interactions médicament-médicament	22
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
11.1	Mode d'action	23
11.2	Pharmacodynamique	23
11.3	Pharmacocinétique	23

12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
15	ESSAIS CLINIQUES	26
	15.1 Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai.....	26
	15.2 Résultats de l'étude	28
16	MICROBIOLOGIE.....	29
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
18	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	30
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B 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 lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, de lymphome à grandes cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de YESCARTA n'ont pas été établies chez les patients âgés de 18 ans ou moins.

1.2 Gériatrie (≥ 65 ans)

Les données tirées des études cliniques sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation de YESCARTA chez les patients âgés de 65 ans et plus est associée à des différences d'innocuité et d'efficacité.

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, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 ENCADRÉ DE 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 ajustement 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.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de YESCARTA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

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

4.3 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 l'identité du patient : Avant de préparer YESCARTA, s'assurer de 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.
- 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.

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose omise

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, teneur et 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 DESCRIPTION

YESCARTA est une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19.

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 exprimant un CAR comprenant un fragment variable à chaîne unique (scFV) d'origine murine, dirigé contre l'antigène anti-CD19 lié aux domaines de costimulation CD28 et CD3-zeta. Les cellules T transduites font l'objet d'une expansion en culture cellulaire, puis lavées, mises en suspension et cryoconservées.

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) à 5 % et de l'albumine (humaine) à 2,5 %.

Aspect : YESCARTA est offert sous forme de produit cryoconservé transparent à opaque, de couleur blanchâtre à rougeâtre.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré **Mises en garde et précautions** 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 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 de l'étude pivot ZUMA-1. 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 doivent faire l'objet d'une surveillance à vie pour déceler la présence de cancers secondaires. Si un cancer secondaire se manifeste, il faut communiquer avec la société pour obtenir des instructions concernant les échantillons cliniques à prélever aux fins d'analyse.

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner de la machinerie

En raison des événements neurologiques potentiels, y compris une altération de l'état mental ou de l'agitation/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.

Système endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT peut se manifester chez les patients traités 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 la perfusion de YESCARTA.

Système 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. Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, le SLC est survenu chez 93 % des patients recevant YESCARTA, y compris des cas de grade ≥ 3 (système de classification des grades de Lee¹) chez 12 % des patients. Le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC était de 2 jours (intervalle : de 1 à 12 jours), et la durée médiane du SLC était de 7 jours (intervalle : de 2 à 29 jours, à l'exception d'un cas observé d'une durée de 58 jours). Les manifestations les plus courantes du SLC (chez plus de 10 % des patients) comprennent la fièvre (76 %), l'hypotension (41 %), la tachycardie (21 %), l'hypoxie (21 %) et les frissons (19 %). Le SLC peut causer un dysfonctionnement des organes cibles. Les événements graves qui peuvent être associés au SLC comprennent les arythmies cardiaques (dont la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire et la tachycardie ventriculaire), l'hypoxie, l'hypotension, la baisse de la fraction d'éjection, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, 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**].

S'assurer d'avoir à portée de main 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 **Surveillance et analyses de laboratoire, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). 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
<p>Grade 1</p> <p>Seul un traitement symptomatique est requis (p. ex., pour soulager la fièvre, les nausées, la fatigue, les maux de tête, la myalgie, les malaises).</p>	S.O.	S.O.
<p>Grade 2</p> <p>Un traitement symptomatique d'intensité moyenne est requis et s'avère efficace.</p> <p>Besoin en oxygène inférieur à une FiO₂ de 40 % ou hypotension répondant à l'administration de liquides ou une faible dose d'un vasopresseur, ou toxicité organique de grade 2 (b).</p>	<p>Administer le tocilizumab (c) à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter le traitement par le tocilizumab toutes les 4 à 6 heures, au besoin, si le patient ne répond pas aux liquides administrés par voie IV, ou encore à l'intensification de l'oxygénothérapie.</p> <p>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.</p>	<p>Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 3 si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures suivant l'instauration du tocilizumab.</p>
<p>Grade 3</p> <p>Un traitement symptomatique énergique est requis et s'avère efficace.</p> <p>Besoins en oxygène égaux ou supérieurs à une FiO₂ de 40 % ou hypotension nécessitant des vasopresseurs à dose élevée ou plusieurs vasopresseurs ou toxicité organique de grade 3 ou transaminite de grade 4.</p>	<p>Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2.</p>	<p>Administer de la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie IV deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (p. ex., 10 mg par voie IV toutes les 6 heures).</p> <p>Poursuivre le traitement par des corticostéroïdes jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de façon appropriée.</p>
<p>Grade 4</p> <p>Symptômes potentiellement mortels.</p> <p>Besoins de ventilation mécanique, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) ou toxicité organique de grade 4 excluant la transaminite).</p>	<p>Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2.</p>	<p>Administer de la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie IV pendant 3 jours; réduire progressivement la dose de façon appropriée quand l'intensité de la réaction est au plus de grade 1.</p>

- 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.

Hypogammaglobulinémie

L'aplasie des cellules B et l'hypogammaglobulinémie peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par YESCARTA. Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, l'hypogammaglobulinémie est survenue chez 17 % des patients. L'aplasie des cellules B a été observée chez 60 % et 77 % des patients 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) ou à de la gentamicine résiduelle contenue dans YESCARTA.

Cytopénies prolongées

Les patients pourraient présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après une chimiothérapie de lymphodéplétion et une perfusion de YESCARTA. Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, les cytopénies prolongées de grade 3 ou supérieur (cytopénies non résolues au jour 30 suivant la perfusion de YESCARTA) comprenaient la thrombocytopénie (27 %), la neutropénie (31 %), la lymphopénie (99 %) et l'anémie (17 %). 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. Dans l'étude ZUMA-1, 38 % des patients ont contracté des infections (tous grades confondus). Les infections de grade 3 ou supérieur sont survenues chez 25 % des patients, 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 35 % des patients ayant reçu une perfusion de YESCARTA. 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.

Réactivation virale

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) 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 analyses 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.

Effets neurologiques

Effets indésirables neurologiques

De graves effets indésirables neurologiques potentiellement mortels ou mortels ont été très couramment observés chez les patients traités par YESCARTA. Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 65 % des patients, chez 31 % d'entre eux, ces effets indésirables étaient de grade 3 ou supérieur (graves ou potentiellement mortels). Le temps médian écoulé avant l'apparition de ces effets était de 5 jours (intervalle : de 1 à 17 jours). La durée médiane de ces effets indésirables était de 13 jours (intervalle : de 1 à 191 jours). Parmi tous les patients, 98 % se sont rétablis des effets indésirables neurologiques.

Les signes ou les symptômes les plus couramment associés (chez plus de 10 % des patients) aux effets indésirables neurologiques comprennent l'encéphalopathie (37 %), les tremblements (31 %), un état confusionnel (27 %), l'aphasie (18 %) et la somnolence (17 %). Des effets indésirables graves, y compris l'encéphalopathie, l'aphasie, le délire, l'agitation/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.

Les patients ayant des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), tels que l'agitation/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 (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 à des antiépileptiques (anticonvulsivants) non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie contre tout effet indésirable neurologique de grade 2 ou supérieur. 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.

Tableau 3 Classification des grades et prise en charge des effets indésirables neurologiques

Évaluation du grade	SLC concomitant	SLC non concomitant
<p>Grade 1</p> <p>Voici des exemples :</p> <p>Somnolence légère</p> <p>Confusion – légère désorientation</p> <p>Encéphalopathie légère (limitant les AVQ)</p> <p>Dysphasie – aucune altération de la capacité à communiquer</p>	<p>Soins de soutien conformément au traitement de référence de l'établissement.</p> <p>Surveiller étroitement l'état neurologique.</p> <p>Envisager de recourir à des antiépileptiques (anticonvulsivants) non sédatifs en prophylaxie.</p>	

Évaluation du grade	SLC concomitant	SLC non concomitant
<p>Grade 2</p> <p>Voici des exemples :</p> <p>Somnolence modérée (limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne)</p> <p>Confusion – désorientation modérée</p> <p>Encéphalopathie (limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne)</p> <p>Dysphasie – altération modérée de la capacité à communiquer spontanément</p> <p>Agitation/convulsion(s)</p>	<p>Administrer du tocilizumab^(a) à 8 mg/kg par voie IV en 1 heure (ne pas dépasser 800 mg).</p> <p>Répéter le traitement par le tocilizumab toutes les 4 à 6 heures, au besoin, si le patient ne répond pas aux liquides administrés par voie IV, ou encore à l'intensification de l'oxygénothérapie.</p> <p>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.</p> <p>Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures suivant l'instauration du tocilizumab et si le patient ne prend aucun autre corticostéroïde, administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p> <p>Poursuivre le traitement par la dexaméthasone jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de façon appropriée.</p>	<p>Administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p> <p>Poursuivre le traitement par la dexaméthasone jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de façon appropriée.</p>
<p>Envisager de recourir à des antiépileptiques (anticonvulsivants) non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie.</p>		
<p>Grade 3</p> <p>Voici des exemples :</p> <p>Somnolence – obnubilation ou stupeur</p> <p>Confusion – désorientation importante</p> <p>Encéphalopathie (limitant les AVQ liées aux soins personnels)</p> <p>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</p>	<p>Administrer du tocilizumab (voir Grade 2 ci-dessus).</p> <p>De plus, administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV en association avec la première dose de tocilizumab, puis réadministrer une dose de dexaméthasone toutes les 6 heures. Poursuivre le traitement par la dexaméthasone jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de façon appropriée.</p>	<p>Administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie IV toutes les 6 heures.</p> <p>Poursuivre le traitement par la dexaméthasone jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de façon appropriée.</p>
<p>Envisager de recourir à des antiépileptiques (anticonvulsivants) non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie. Envisager la possibilité d'un œdème cérébral.</p>		

Évaluation du grade	SLC concomitant	SLC non concomitant
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 méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie IV en association avec la première dose de tocilizumab, puis poursuivre le traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie IV pendant 2 autres jours; si amélioration, prendre le cas en charge de la manière indiquée ci-dessus.	Administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie IV pendant 3 jours; réduire progressivement la dose de corticostéroïdes de façon appropriée quand l'intensité de la réaction est tout au plus de grade 1.
	Envisager de recourir à des antiépileptiques (anticonvulsivants) non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie. Envisager la possibilité d'un œdème cérébral.	

Abréviation : AVQ = activités de la vie quotidienne.

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

Santé sexuelle

Reproduction

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.

8.1 Populations particulières

8.1.1 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.

8.1.2 Allaitement

On ignore si YESCARTA est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut user de prudence au moment d'administrer YESCARTA à une femme qui allaite. 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.

8.1.3 Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de YESCARTA n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

8.1.4 Gériatrie (≥ 65 ans)

L'expérience acquise avec YESCARTA chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Les données tirées des études cliniques sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation de YESCARTA chez les patients âgés de 65 ans et plus est associée à des différences d'innocuité et d'efficacité. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

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

9.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés chez 108 patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire qui ont reçu un traitement par YESCARTA à la dose recommandée dans l'étude de phase I/II ZUMA-1 en cours, menée auprès d'un seul groupe (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La durée médiane du suivi était de 15,4 mois.

Les effets indésirables non hématologiques les plus courants (chez au moins 20 % des patients) comprennent le SLC (93 %), l'encéphalopathie (58 %), la fatigue (43 %), la diminution de l'appétit (41 %), la fièvre (40 %), les maux de tête (40 %), la diarrhée (35 %), les nausées (31 %), les tremblements (31 %), la tachycardie (29 %), la toux (29 %), les infections par des agents pathogènes non identifiés (28 %), l'hypotension (27 %), les vomissements (23 %), les étourdissements (21 %), la constipation (20 %) et l'œdème (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 (18 %), 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 %), le syndrome de libération de cytokines (12 %), les infections bactériennes (8 %), l'aphasie (7 %), les infections virales (6 %), le délire (6 %), l'hypotension (6 %) et l'hypertension (6 %). Des effets indésirables de grade 5 (mortels) ont été signalés chez quatre patients (lésion cérébrale anoxique [consécutif 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 4 résume les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 10 % des patients traités par YESCARTA.

Tableau 4 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	31 (29)	1 (1)
Arythmie ^b	19 (18)	3 (3)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	38 (35)	4 (4)
Nausées	34 (31)	0 (0)
Vomissements	25 (23)	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	43 (40)	3 (3)
Fatigue ^d	46 (43)	3 (3)
Frissons	21 (19)	0 (0)
Œdème ^e	22 (20)	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	44 (41)	2 (2)
Perte de poids	16 (15)	0 (0)
Déshydratation	12 (11)	3 (3)
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	11 (10)	1 (1)
Arthralgie	11 (10)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Encéphalopathie ⁱ	63 (58)	32 (30)
Maux de tête ^j	43 (40)	1 (1)
Tremblements	33 (31)	2 (2)
Étourdissements ^k	23 (21)	0 (0)
Aphasie ^l	19 (18)	8 (7)

Effet indésirable	Tous les grades n (%) N = 108	Grade ≥ 3 n (%) N = 108
Troubles psychiatriques		
Délire ^m	18 (17)	7 (6)
Anxiété	11 (10)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Hypoxie ⁿ	15 (14)	2 (2)
Toux ^o	31 (29)	0 (0)
Dyspnée ^p	18 (17)	3 (3)
Épanchement pleural	14 (13)	2 (2)
Troubles vasculaires		
Hypotension ^q	29 (27)	7 (6)
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.

- a. La tachycardie comprend la tachycardie, la tachycardie sinusale.
- b. 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.
- c. La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, la douleur dans le bas de l'abdomen, la douleur dans le haut de l'abdomen.
- d. La fatigue comprend la fatigue, le malaise.
- e. L'œdème comprend l'œdème au visage, l'œdème généralisé, l'œdème local, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème génital, l'œdème périphérique, l'œdème périorbital, l'enflure périphérique, l'œdème scrotal.
- f. L'hypogammaglobulinémie comprend l'hypogammaglobulinémie, la diminution du taux d'immunoglobuline D, la diminution du taux d'immunoglobuline G.
- g. La dysfonction motrice comprend les spasmes musculaires, la faiblesse musculaire.
- h. La douleur aux extrémités comprend la douleur sans autre indication, la douleur aux extrémités.
- i. 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.
- j. Les maux de tête comprennent les céphalées, une gêne à la tête, les céphalées sinusales, les céphalées liées à une intervention.
- k. 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. L'hypoxie comprend l'hypoxie, une diminution de la saturation en oxygène.
- o. La toux comprend la toux, la toux productive, le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.
- p. La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, l'orthopnée, la détresse respiratoire.
- q. L'hypotension comprend l'hypotension diastolique, l'hypotension, l'hypotension orthostatique.

9.3 Effets indésirables peu courants observés lors 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 :

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : coagulopathie (2 %).
- *Troubles cardiaques* : insuffisance cardiaque (2 %), arrêt cardiaque (3 %), 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 %), agitation/convulsions (4 %), acalculie (2 %), myoclonies (2 %).
- *Troubles rénaux et urinaires* : insuffisance rénale (8 %)
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : œdème pulmonaire (7 %).
- *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : éruptions cutanées (3 %).
- *Troubles vasculaires* : syndrome de fuite capillaire (1 %), thrombose (6 %).

9.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Le Tableau 5 décrit les anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-1.

Tableau 5 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)
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)

Immunogénicité

YESCARTA peut provoquer la production d'anticorps dirigés contre le produit, phénomène qui a été évalué à l'aide de la 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-T anti-CD19. Dans le cadre de l'étude ZUMA-1, 3 % des patients (3 sur 101) évalués affichaient des taux initiaux faibles d'anticorps anti-FMC 63 sans augmentation du titre d'anticorps après le traitement. Aucun patient n'a développé de novo d'anticorps anti-FMC63. Rien ne prouve que la cinétique de l'expansion de YESCARTA ou que l'innocuité ou l'efficacité de YESCARTA étaient altérées chez ces patients.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation

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 nerveux

Œdème de la moelle spinale, myélite, quadriplégie et dysphagie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

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

10.2 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 **MODE D'ACTION ET 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.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 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.

11.2 Pharmacodynamique

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 sIL2R 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.

11.3 Pharmacocinétique

Après la perfusion de YESCARTA chez des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B, 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.

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/ μ L contre 20,2 cellules/ μ L). 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 \times cellules/ μ L contre 222,04 jours \times cellules/ μ L).

Tableau 6 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.)	Patients répondant au traitement N = 73	Patients ne répondant pas au traitement N = 28
Nombre maximal (cellules/ μ L)	n = 71, 43,55 (0,8; 1 513,69)	n = 27, 20,2 (1,25; 167,42)
T _{max} (jours)	n = 71, 8 (8; 29)	n = 27, 8 (8; 78)

ASC ₀₋₂₈ jours médiane (jours x cellules/ μ L)	n = 71, 561,96 (14,44; 14 329,29)	n = 27, 222,04 (5,09; 2 112,82)
ASC ₀₋₉₀ jours médiane (jours x cellules/ μ L)	n = 72, 697,31 (14,44; 15 940,07)	n = 27, 303,9 (5,09; 6 420,66)

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 (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.

L'âge (intervalle : de 23 à 76 ans) et le sexe n'avaient aucune incidence significative sur l'ASC des jours 0 à 28 ni sur la C_{max} de YESCARTA.

YESCARTA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

12 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.

13 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/habituellen 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 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 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) à 5 % et de l'albumine (humaine) à 2,5 %. YESCARTA est fabriqué avec de la gentamicine.

15 ESSAIS CLINIQUES

Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

15.1 Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 7 Résumé des données démographiques des patients de l'essai clinique portant sur le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe n (%)
ZUMA-1 (Phase 2)	Essai multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe de patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire	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-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 greffe de cellules souches hématopoïétiques (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 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 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/m^2 par voie IV et de fludarabine à 30 mg/m^2 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 7). 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 la plan histologique, 8 patients étaient atteints d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B 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-sept 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 30 patients atteints d'un LDGCB surexprimaient deux protéines (MYC et BCL-2); 5 patients atteints d'un lymphome 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 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 8 [analyse primaire, suivi d'au moins 6 mois], et Tableau 9 [suivi d'au moins 12 mois]). Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse objective (TRO).

15.2 Résultats de l'étude

Tableau 8 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 rémission complète (RC) et 21 patients (21 %) ont obtenu rémission partielle (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 durée de la réponse était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de RP (Tableau 8).

Tableau 9 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 (%) [IC à 95 %]	21 (21 %) (13 à 30)
DR (mois) ^b Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle Probabilité à 12 mois ^c (IC à 95 %)	14,0 (8,3 à NE) 0,0+ à 17,3+ 52,7 % (38,6 % à 65,0 %)
DR si la réponse optimale est une RC (mois) Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle	NE (11,3 à NE) 0,4 à 17,3+
DR si la réponse optimale est une RP (mois) Médiane ^c [IC à 95 %] Intervalle	2,1 (1,3 à 5,3) 0,0+ à 12,1+
Suivi médian pour la DR (mois) ^{b,c} [IC à 95 %]	11,1 (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 durée de la réponse était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de RP (Tableau 9). Parmi les 52 patients ayant obtenu une RC, 7 présentaient une maladie stable et 9 avaient obtenu une RP selon l'évaluation initiale de leur tumeur, qui est devenue une RC, mais 6,5 mois plus tard.

16 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

17 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.

18 MONOGRAPHIES DE PRODUITS 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

**LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

*Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Yescarta** (prononcé yes-kar-ta). Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il dispose 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 : agitation/convulsions, 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 votre lymphome à grandes cellules B – un type de cancer qui s'attaque aux globules blancs. Il est utilisé en cas d'échec avec au moins deux autres types de 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 de Yescarta?

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

Yescarta se présente dans 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 de **Yescarta**? », ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Yescarta afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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 que vous devriez 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**.

Informez votre médecin de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir 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 possibles de 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

Courants :

- Difficulté à comprendre les chiffres, perte de mémoire
- Spasmes musculaires
- Gonflement
- Éruptions cutanées
- Démangeaisons

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
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])		✓	✓

Agitation/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)		✓	✓
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 thrombocytopénie)		✓	
COURANTS			
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)		✓	
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)		✓	✓
RARES			
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)		✓	✓

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web consacrée à la [déclaration des effets secondaires](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour obtenir des renseignements sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel ou par télécopie; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Yescarta :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez les trouver sur le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant, www.gilead.ca, ou vous pouvez composer le 1-866-207-4267.

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

Dernière révision : 28 février 2020

Kite Pharma, Inc.

Santa Monica, CA 90404
États-Unis

Fabriqué pour :

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (ON) L5N 2W3

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., 2020.

e214145-GS-001