

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{PR}TECARTUS^{MC}

Brexucabtagène autoleucl

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 (Ontario) L5N 2W3

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
8 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246355

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

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 DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
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	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
Généralités.....	8
Cancers secondaires	9
Conduite de véhicules et utilisation de machines	9
Endocrinien/métabolisme	9
Immunitaire	10
Surveillance et tests de laboratoire	13
Neurologique	14
Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes.....	17
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants	18
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.....	22
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliment	23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	23

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		26
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	26
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	27
14.2	Résultats de l'étude	28
14.4	Immunogénicité	29
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TECARTUS, 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 cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TECARTUS n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données provenant d'une étude clinique indiquent que l'efficacité et l'innocuité de TECARTUS chez les patients âgés de 65 ans et plus correspondent à celles observées dans l'ensemble de la population de patients traités.

2 CONTRE-INDICATIONS

TECARTUS 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, 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, ont été signalés chez des patients recevant TECARTUS. Le traitement par TECARTUS 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 TECARTUS. 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, ont été signalés chez des patients recevant TECARTUS, 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 TECARTUS. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab (en présence d'un SLC concomitant) ou des corticostéroïdes, au besoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- TECARTUS 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

TECARTUS 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 intraveineux (IV) uniquement
- Pour perfusion unique
- Pour usage autologue uniquement; NE PAS perfuser TECARTUS si les renseignements figurant sur l'étiquette du patient ne correspondent pas au patient à qui le produit est destiné.
- Ne pas utiliser de filtre de déleucocytation.
- Ne pas irradier TECARTUS.
- En raison des risques associés à TECARTUS, envisager de retarder la chimiothérapie de lymphodéplétion et le traitement par TECARTUS 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

TECARTUS 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 TECARTUS 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 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/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

TECARTUS 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 TECARTUS 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 TECARTUS

Confirmer la disponibilité de TECARTUS avant d'amorcer la chimiothérapie de lymphodéplétion.

Avant le traitement (chimiothérapie de lymphodéplétion)

- Aux 5^e, 4^e et 3^e jours précédant la perfusion de TECARTUS, administrer une chimiothérapie (cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie intraveineuse et fludarabine à 30 mg/m² par voie intraveineuse) 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 TECARTUS.
- ÉVITER l'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale, car ceux-ci pourraient interférer avec l'action de TECARTUS.

Préparation de TECARTUS pour la perfusion

- Coordonner le moment de la décongélation et celui de la perfusion de TECARTUS. Confirmer l'heure de la perfusion à l'avance et prévoir l'heure du début de la décongélation de TECARTUS en conséquence, de telle sorte que le produit et le patient soient prêts en même temps.
- Confirmer l'identité du patient : Avant de préparer TECARTUS, 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 TECARTUS 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 TECARTUS 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 pour perfusion 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 Connect, au 1-833-236-5483).
- Mettre le sac pour perfusion dans un deuxième sac stérile ou conformément aux lignes directrices locales.
- Décongeler le sac pour perfusion 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 TECARTUS dans un nouveau milieu avant de procéder à la perfusion. La décongélation devrait prendre environ de 3 à 5 minutes.
- Une fois décongelé, TECARTUS doit être administré dans un délai de 30 minutes, mais il 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 l'accès à 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 l'administration de TECARTUS.
- Confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants figurant sur le sac pour perfusion de TECARTUS.
- 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 TECARTUS en 30 minutes, soit par gravité, soit à l'aide d'une pompe péristaltique. TECARTUS 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 TECARTUS 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 TECARTUS a été entièrement administré.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique, teneur et composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Chaque sac pour perfusion unique TECARTUS 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 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg), avec un maximum de 2×10^8 cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables.	Cryostor [®] , chlorure de sodium; albumine sérique humaine

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

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

TECARTUS 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 TECARTUS 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-2. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de TECARTUS n'ont pas été établies dans cette population. Les patients qui avaient déjà reçu une greffe de cellules souches allogénique ont été exclus de l'étude pivot ZUMA-2 en raison du risque que TECARTUS aggrave une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH). Pour connaître les autres critères de sélection des patients, voir **ESSAIS CLINIQUES**.

Les patients traités par TECARTUS 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 TECARTUS 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 du patient à prélever aux fins d'analyse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Immunitaire

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Des cas de SLC, y compris des réactions potentiellement mortelles, ont été signalés à la suite d'un traitement par TECARTUS. Dans le cadre de l'étude ZUMA-2, le SLC est survenu chez 91 % des patients recevant TECARTUS, y compris des cas de grade ≥ 3 (système de classification des grades de Lee) chez 15 % des patients. Le temps médian écoulé avant l'apparition du SLC était de 3 jours (intervalle : de 1 à 13 jours), et la durée médiane du SLC était de 10 jours (intervalle : de 1 à 50 jours). Les principales manifestations du SLC (chez plus de 10 % des patients) comprenaient la fièvre (99 %), l'hypotension (60 %), l'hypoxie (37 %), les frissons (33 %), la tachycardie (27 %), les maux de tête (24 %), la fatigue (16 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (13 %), les nausées (13 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (12 %), la diarrhée (11 %) et la tachycardie sinusale (11 %). Les effets indésirables graves associés au SLC comprenaient l'hypotension, la fièvre, l'hypoxie, l'atteinte rénale aiguë et la tachycardie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

S'assurer d'avoir à disposition 4 doses de tocilizumab pour chaque patient avant la perfusion de TECARTUS. Surveiller les patients pendant au moins 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 TECARTUS (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. Si un diagnostic de SLC est soupçonné, assurer la prise en charge 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. 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 <ul style="list-style-type: none">Seul un traitement symptomatique est requis (p. ex., pour soulager la fièvre, les nausées, la	<ul style="list-style-type: none">Si aucune amélioration n'est observée après 24 heures, administrer le tocilizumab^c à 8 mg/kg par voie intraveineuse en	S.O.

fatigue, les maux de tête, la myalgie, les malaises).	1 heure (ne pas dépasser 800 mg).	
<p>Grade 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un traitement symptomatique d'intensité moyenne est requis et s'avère efficace. • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le tocilizumab à 8 mg/kg par voie intraveineuse 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 intraveineuse, 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. • Si une amélioration est observée, cesser l'administration du tocilizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Si une amélioration est observée, réduire progressivement la dose de corticostéroïdes.
<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un traitement symptomatique énergique est requis et s'avère efficace. • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. • Si une amélioration est observée, cesser l'administration du tocilizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la méthylprednisolone à 1 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (p. ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures) jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit de grade 1, puis réduire progressivement la dose de corticostéroïdes. • Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. • Si aucune amélioration n'est observée, assurer une prise en charge comme s'il

		s'agissait d'un SLC de grade 4.
Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes potentiellement mortels. • Besoins de ventilation mécanique, d'une hémodialyse veino-veineuse continue (HDVVC) ou • toxicité organique de grade 4 (excluant la transaminite). 	<ul style="list-style-type: none"> • Assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. • Si une amélioration est observée, cesser l'administration du tocilizumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours. • Si une amélioration est observée, diminuer graduellement la dose de corticostéroïdes, et assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 3. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'autres immunosuppresseurs.

- 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
- Reportez-vous au Tableau 3 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.
- 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 TECARTUS. Dans le cadre de l'étude ZUMA-2, l'hypogammaglobulinémie est survenue chez 16 % des patients, y compris des cas de grade 3 chez 1 patient. L'aplasie des cellules B a été observée chez 14 % et 45 % des sujets d'un sous-ensemble de patients 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 TECARTUS 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 TECARTUS. L'innocuité de l'immunisation au moyen d'un vaccin à virus vivant durant ou après un traitement par TECARTUS 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 TECARTUS et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par TECARTUS (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, peuvent se produire en raison du diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de la gentamicine résiduelle contenue dans TECARTUS.

Cytopénies prolongées

Les patients pourraient présenter des cytopénies pendant plusieurs semaines après une chimiothérapie de lymphodéplétion et une perfusion de TECARTUS. Dans le cadre de l'étude ZUMA-2, les cytopénies prolongées de grade 3 ou supérieur (toujours présentes au jour 30 ou survenant au jour 30 ou par la suite) sont survenues après la perfusion de TECARTUS chez 57 % des patients et comprenaient la neutropénie (41 %), la thrombocytopénie (39 %) et l'anémie (18 %). Surveiller la formule sanguine après la perfusion de TECARTUS.

Infections graves

Des infections graves, y compris des infections mortelles ou potentiellement mortelles, sont survenues chez des patients après la perfusion de TECARTUS. Dans l'étude ZUMA-2, 56 % des patients ont contracté des infections (tous grades confondus). Les infections de grade 3 ou supérieur sont survenues chez 30 % des patients, y compris des infections bactériennes, des infections virales et des infections fongiques. Dans l'étude ZUMA-2, deux patients sont décédés en raison d'une infection : un patient est décédé d'une pneumonie organisée à la suite d'effets indésirables graves, soit une insuffisance respiratoire de grade 4 et un syndrome de détresse respiratoire aiguë de grade 4, et un patient est décédé en raison d'une bactériémie staphylococcique. TECARTUS ne doit pas être administré aux patients présentant des infections systémiques évolutives importantes sur le plan clinique. Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'infection avant et après la perfusion de TECARTUS 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 6 % des patients ayant reçu une perfusion de TECARTUS. 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 des cas de réactivation virale (p. ex., virus herpétique humain de type 6 [VHH-6] et leucoencéphalopathie multifocale progressive [LMP]). Envisager la possibilité que de tels types d'infections surviennent chez les patients qui présentent des événements neurologiques, et effectuer les évaluations diagnostiques appropriées.

Réactivation du virus de l'hépatite B

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), phénomène qui entraîne, dans certains cas, une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique ou le décès, peut survenir chez des patients recevant des médicaments dirigés contre les cellules B. Effectuer un test de dépistage du VHB, du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (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 de TECARTUS 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 de TECARTUS. 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

Des effets indésirables neurologiques graves, y compris ceux potentiellement mortels, sont survenus après le traitement par TECARTUS. Dans le cadre de l'étude ZUMA-2, des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 68 % des patients; chez 33 % d'entre eux, ces effets indésirables étaient de grade 3 ou supérieur (graves ou potentiellement mortels). Le temps médian écoulé avant l'apparition des effets indésirables neurologiques était de 8 jours (intervalle : de 1 à 262 jours). Les effets indésirables neurologiques se sont résolus chez 46 patients sur 56 (82 %), après une durée médiane de 13 jours (intervalle : de 1 à 567 jours). Trois patients présentaient toujours des effets indésirables neurologiques au moment de leur décès, y compris un patient atteint d'encéphalopathie grave et un autre patient chez qui un état confusionnel grave a été signalé. Les autres effets indésirables neurologiques non résolus étaient de grade 2. Parmi tous les patients traités, 85 % ont présenté le premier SLC ou un effet indésirable neurologique dans les 7 premiers jours suivant la perfusion de TECARTUS.

Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents (survenus chez plus de 10 % des patients) comprenaient l'encéphalopathie (51 %), les tremblements (38 %), l'aphasie (20 %) et le délire (18 %). Des effets indésirables graves, y compris l'encéphalopathie, l'aphasie et les convulsions, sont survenus après le traitement par TECARTUS. 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 des effets indésirables neurologiques. Surveiller les patients afin de déceler la présence de signes ou de symptômes d'effets indésirables neurologiques au cours des 4 semaines suivant la perfusion, et traiter ceux-ci rapidement le cas échéant. 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 d'effets indésirables neurologiques.

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 TECARTUS (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, quel que soit le grade des effets indésirables neurologiques.

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

Évaluation du grade ^a	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>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer du tocilizumab (voir le tableau 2 pour la prise en charge du SLC de grade 1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de soutien conformément au traitement de référence de l'établissement.
<p>Envisager de recourir à des anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie.</p>		
<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>Convulsion(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer du tocilizumab^b à 8 mg/kg par voie intraveineuse 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 intraveineuse, ou 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. • Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures suivant l'instauration du tocilizumab, administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'intensité de la réaction soit tout au plus de grade 1, puis réduire progressivement la dose de corticostéroïdes. • Si une amélioration est observée, cesser l'administration du tocilizumab. • Si aucune amélioration n'est encore observée, assurer une prise en 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'intensité de l'événement soit tout au plus de grade 1. • Si une amélioration est observée, réduire progressivement la dose de corticostéroïdes.

Évaluation du grade ^a	SLC concomitant	SLC non concomitant
	charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 3.	
	Envisager de recourir à des anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie.	
<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>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer du tocilizumab (voir Grade 2 ci-dessus). • De plus, administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie intraveineuse 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 corticostéroïdes. • Si une amélioration est observée, cesser l'administration du tocilizumab et assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 2. • Si aucune amélioration n'est encore observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la dexaméthasone à 10 mg par voie intraveineuse 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 corticostéroïdes. • 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 à des anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie.	
<p>Grade 4</p> <p>Conséquences potentiellement mortelles</p> <p>Intervention d'urgence indiquée</p> <p>Besoin d'une ventilation mécanique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer du tocilizumab (voir Grade 2 ci-dessus). • Administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie intraveineuse en association avec la première dose de tocilizumab, puis poursuivre le traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 autres jours. • Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 3. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'autres immunosuppresseurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer de la méthylprednisolone à 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours. • Si une amélioration est observée, assurer une prise en charge comme s'il s'agissait d'un SLC de grade 3. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager d'autres immunosuppresseurs.
	Envisager de recourir à des anticonvulsivants non sédatifs (p. ex., le lévétiracétam) en prophylaxie.	

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.

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 obtenir un résultat négatif à un test de grossesse avant d'amorcer le traitement avec TECARTUS.

Dans le cas des hommes et des femmes aptes à procréer qui ont reçu TECARTUS, une discussion sur la grossesse et les méthodes de contraception efficaces avec le médecin traitant s'impose.

Consulter les monographies de la fludarabine et de la cyclophosphamide pour obtenir des 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 TECARTUS.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'effet de TECARTUS 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 TECARTUS chez les femmes enceintes. Aucune étude relative aux effets toxiques potentiels de TECARTUS 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 TECARTUS peut être transmis de la mère au fœtus. Étant donné le mode d'action de TECARTUS, les cellules transduites qui traversent le placenta peuvent entraîner une toxicité fœtale, y compris une lymphopénie B. Par conséquent, TECARTUS n'est pas recommandé aux femmes enceintes. La grossesse après la perfusion de TECARTUS doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

7.1.2 Allaitement

On ignore si TECARTUS 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 TECARTUS 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 TECARTUS 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) : L'innocuité et l'efficacité de TECARTUS n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données provenant d'une étude clinique indiquent que l'efficacité et l'innocuité de TECARTUS chez les patients âgés de 65 ans et plus correspondent à celles observées dans l'ensemble de la population de patients traités. 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.

L'innocuité de TECARTUS a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de phase II, à un seul groupe (ZUMA-2) au cours de laquelle un total de 82 patients atteints de LCM récidivant/réfractaire ont reçu une seule dose de cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ cellules CAR-T anti-CD19/kg), laquelle était basée sur le poids (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) comprenaient la pyrexie (94 %), le SLC (91 %), l'hypotension (57 %), l'encéphalopathie (51 %), la fatigue (50 %), les tachycardies (45 %), les infections par d'autres agents pathogènes (43 %), les frissons (41 %), l'hypoxie (40 %), la toux (39 %), les tremblements (38 %), la douleur musculo-squelettique (35 %), l'œdème (35 %), les maux de tête (35 %), les nausées (35 %), la dysfonction motrice (33 %), la constipation (29 %), la diarrhée (28 %), la diminution de l'appétit (26 %), la dyspnée (26 %), les éruptions cutanées (22 %), l'insomnie (21 %), l'épanchement pleural (21 %), l'aphasie (20 %), l'hypertension (20 %) et l'insuffisance rénale (20 %).

Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 65 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (signalés chez au moins 2 % des patients) comprenaient l'encéphalopathie (26 %), les infections par d'autres agents pathogènes (22 %), la pyrexie (20 %), le SLC (15 %), l'hypoxie (9 %), l'aphasie (6 %), l'insuffisance rénale (6 %), l'épanchement pleural (5 %), l'insuffisance respiratoire (5 %), les infections bactériennes (4 %), la dyspnée (4 %), la fatigue (4 %), les arythmies non ventriculaires (4 %), les infections virales (4 %), la diarrhée (2 %), l'hypertension (2 %), la dysfonction motrice (2 %), les crises épileptiques (2 %), les tachycardies (2 %) et la thrombose (2 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 65 % des patients. Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou plus les plus fréquents comprenaient les infections (32 %) et l'encéphalopathie (24 %). Les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou plus les plus fréquents comprenaient la neutropénie (99 %), la leucopénie (98 %), la lymphopénie (96 %), la thrombocytopénie (65 %) et l'anémie (56 %). Des effets indésirables (mortels) de grade 5 ont été signalés chez trois patients et comprenaient une pneumonie organisée, une bactériémie staphylococcique et un arrêt cardiaque.

Dans l'étude ZUMA-2, 70 % des patients ont reçu de l'allopurinol comme traitement prophylactique du SLT et 73 % 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 51 % 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 TECARTUS. La durée médiane du suivi était de 19,2 mois.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients traités par TECARTUS dans l'étude ZUMA-2

Effet indésirable	Tous les grades	Grade ≥ 3
	n (%) N = 82	n (%) N = 82
<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</i>		
Coagulopathie ^a	8 (10)	2 (2)
<i>Troubles cardiaques</i>		
Tachycardies ^b	37 (45)	0
Bradycardies ^c	9 (11)	0
Arythmies non ventriculaires ^d	8 (10)	3 (4)
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>		
Nausées	29 (35)	1 (1)
Constipation	24 (29)	0
Diarrhée	23 (28)	4 (5)
Douleur buccale ^e	14 (17)	0
Douleur abdominale ^f	13 (16)	0
Vomissements ^g	11 (13)	0
Dysphagie	8 (10)	2 (2)
<i>Troubles généraux et troubles au site d'administration</i>		
Pyrexie	77 (94)	13 (16)
Fatigue ^h	41 (50)	1 (1)
Frissons	34 (41)	0
Œdème ⁱ	29 (35)	2 (2)
Douleur ^j	14 (17)	2 (2)
<i>Troubles du système immunitaire</i>		
Syndrome de libération de cytokines	75 (91)	12 (15)
Hypogammaglobulinémie ^k	13 (16)	1 (1)
<i>Infections et infestations</i>		
Infections par d'autres agents pathogènes	35 (43)	21 (26)
Infections virales	15 (18)	3 (4)
Infections bactériennes	11 (13)	5 (6)
Infections fongiques	8 (10)	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Diminution de l'appétit	21 (26)	0
<i>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</i>		
Douleur musculo-squelettique ^l	30 (37)	2 (2)
Dysfonction motrice ^m	27 (33)	5 (6)
<i>Troubles du système nerveux</i>		
Encéphalopathie ⁿ	42 (51)	20 (24)
Tremblements	31 (38)	2 (2)
Maux de tête ^o	29 (35)	1 (1)
Aphasie ^p	16 (20)	6 (7)
Étourdissements ^q	15 (18)	5 (6)
Neuropathie ^r	11 (13)	2 (2)
<i>Troubles psychiatriques</i>		

Effet indésirable	Tous les grades	Grade ≥ 3
	n (%) N = 82	n (%) N = 82
Insomnie	17 (21)	0
Délire ^s	15 (18)	4 (5)
Anxiété	14 (17)	0
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>		
Insuffisance rénale ^t	16 (20)	6 (7)
Diminution de la diurèse ^u	9 (11)	1 (1)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>		
Hypoxie	33 (40)	16 (20)
Toux ^v	32 (39)	0
Dyspnée ^w	21 (26)	5 (6)
Épanchement pleural	17 (21)	4 (5)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Éruptions cutanées ^x	18 (22)	3 (4)
<i>Troubles vasculaires</i>		
Hypotension ^y	47 (57)	23 (28)
Hypertension	16 (20)	9 (11)
Thrombose ^z	14 (17)	3 (4)

- a. La coagulopathie comprend la coagulopathie, la coagulation intravasculaire disséminée, l'augmentation du rapport international normalisé.
- b. Les tachycardies comprennent la tachycardie, la tachycardie sinusale.
- c. Les bradycardies comprennent la bradycardie, la bradycardie sinusale.
- d. Les arythmies non ventriculaires comprennent la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, le flutter cardiaque, les palpitations, la tachycardie supraventriculaire.
- e. La douleur buccale comprend la douleur buccale, la douleur gingivale, la douleur labiale, l'érythème de la muqueuse buccale, la douleur oropharyngée.
- f. La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, la douleur dans le bas de l'abdomen, la douleur dans le haut de l'abdomen, l'abdomen sensible.
- g. Les vomissements comprennent les vomissements, les efforts de vomissement inefficaces.
- h. La fatigue comprend la fatigue, la léthargie, le malaise.
- i. L'œdème comprend l'œdème palpébral, l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème localisé, l'œdème, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, l'enflure périphérique, l'œdème scrotal, l'enflure du visage.
- j. La douleur comprend la douleur, l'allodynie, la dysesthésie, l'otalgie, la douleur au visage, la douleur thoracique (non cardiaque).
- k. L'hypogammaglobulinémie comprend l'hypogammaglobulinémie, la diminution des immunoglobulines G sanguines.
- l. La douleur musculo-squelettique comprend la douleur musculo-squelettique, l'arthralgie, la dorsalgie, la douleur osseuse, la dysarthrie, la douleur du flanc, la douleur à l'aîne, la myalgie, la douleur au cou, la douleur aux membres.
- m. La dysfonction motrice comprend l'asthénie, la faiblesse acquise aux soins intensifs, la diminution de la mobilité, les secousses musculaires, la faiblesse musculaire, la myopathie.
- n. L'encéphalopathie comprend l'encéphalopathie, l'altération de l'état de conscience, l'amnésie, le trouble de l'équilibre, le trouble cognitif, l'état confusionnel, le trouble de l'attention, la dysgraphie, la dyskinésie, les troubles de la mémoire, les altérations de l'état mental, la neurotoxicité, la somnolence.
- o. Les maux de tête comprennent les céphalées, la migraine.
- p. L'aphasie comprend l'aphasie, le trouble de la communication.
- q. Les étourdissements comprennent les étourdissements, la présyncope, la syncope.
- r. La neuropathie comprend l'hyperesthésie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la paresthésie buccale.

- s. Le délire comprend le délire, l'agitation, la désorientation, l'hallucination, l'hypomanie, l'irritabilité, la nervosité, le changement de personnalité.
- t. L'insuffisance rénale comprend l'atteinte rénale aiguë, l'augmentation de la créatinine sanguine.
- u. La diminution de la diurèse comprend la diminution de la diurèse, la rétention d'urine
- v. La toux comprend la toux, le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.
- w. La dyspnée comprend la dyspnée, la dyspnée d'effort.
- x. Les éruptions cutanées comprennent les éruptions cutanées, l'érythème, les éruptions érythémateuses, les éruptions maculopapuleuses, les éruptions pustuleuses.
- y. L'hypotension comprend l'hypotension et l'hypotension orthostatique.
- z. La thrombose comprend la thrombose, la thrombose veineuse profonde, l'embolie, l'embolie pulmonaire.

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 TECARTUS, notamment :

- *Troubles gastro-intestinaux* : sécheresse buccale (7 %)
- *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : déshydratation (6 %)
- *Troubles du système nerveux* : ataxie (7 %), convulsions (5 %), augmentation de la pression intracrânienne (2 %)
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : insuffisance respiratoire (6 %), œdème pulmonaire (4 %)
- *Troubles vasculaires* : hémorragie (7 %)

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

Conclusions de l'essai clinique

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-2.

Tableau 5 Anomalies de grade 3 ou 4 observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 10 % des patients de l'étude ZUMA-2 à la suite de la perfusion de TECARTUS (N = 82)

	Grade 3 ou 4 n (%)
Neutropénie	81 (99)
Leucopénie	80 (98)
Lymphopénie	79 (96)
Thrombocytopénie	53 (65)
Anémie	46 (56)
Hypophosphatémie	25 (30)
Hypocalcémie	17 (21)
Augmentation du taux d'acide urique sanguin	14 (17)
Hyponatrémie	13 (16)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	12 (15)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	12 (15)
Hypokaliémie	8 (10)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques médicamenteuses n'a été réalisée avec TECARTUS.

L'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale pourrait interférer avec l'action de TECARTUS. L'utilisation prophylactique de corticostéroïdes à action générale avant la perfusion de TECARTUS n'est pas recommandée.

L'administration de corticostéroïdes dans le cadre de l'algorithme de traitement du SLC/des effets indésirables neurologiques n'a pas d'impact sur l'expansion et la longévité des cellules CAR-T.

Interactions pharmacodynamiques

L'immunisation au moyen de vaccins pendant ou après le traitement par TECARTUS 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 TECARTUS; 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 TECARTUS et jusqu'au rétablissement immunitaire suivant le traitement par TECARTUS.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TECARTUS, 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 la mort des cellules exprimant l'antigène CD19.

10.2 Pharmacodynamie

Après la perfusion de TECARTUS, 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 généralement été observée entre les 4 et 8 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 TECARTUS, le traitement par TECARTUS peut entraîner une période d'aplasie des cellules B et d'hypogammaglobulinémie.

10.3 Pharmacocinétique

Après la perfusion (dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti-CD19/kg) de TECARTUS, 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 concentrations maximales des cellules CAR-T anti-CD19 étaient atteintes au cours des 7 à 15 premiers jours suivant la perfusion de TECARTUS.

Le nombre de cellules CAR-T anti-CD19 présentes dans le sang était associé à une réponse objective (rémission complète [RC] ou rémission partielle [RP]). Le Tableau 6 présente les paramètres cinétiques cellulaires observés lors de l'étude ZUMA-2.

Tableau 6 Paramètres cinétiques cellulaires de TECARTUS chez les patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire

Paramètre n, médiane (min.; max.)	Patients répondant au traitement N = 63	Patients ne répondant pas au traitement N = 5
Nombre maximal (cellules/ μ L)	n = 62 97,52 (0,24 à 2 589,47)	n = 5 0,39 (0,16 à 22,02)
T _{max} (jour)	15 (8 à 31)	15 (8 à 16)
ASC _{0-28 jours} médiane (jours x cellules/ μ L)	n = 62 1 386,28 (3,83 à $2,77 \times 10^4$)	n = 5 5,51 (1,81 à 293,86)

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 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.

Le temps requis avant l'obtention du nombre maximal est défini comme le nombre de jours entre la perfusion de TECARTUS 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.

Le nombre maximal médian de cellules CAR-T anti-CD19 étaient de 74,08 cellules/ μ L chez les patients âgés de 65 ans ou plus (n = 39), et de 112,45 cellules/ μ L chez les patients âgés de moins de 65 ans (n = 28). Les valeurs médianes de l'ASC du nombre de cellules CAR-T anti-CD19 étaient de 876,48 cellules/ μ L*jour chez les patients âgés de 65 ans ou plus et de 1 640,21 cellules/ μ L*jour chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Le sexe n'avait aucune incidence significative sur l'ASC_{jour 0-28} ni sur la C_{max} de TECARTUS.

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage

- TECARTUS 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 1 an lorsqu'il est conservé au congélateur dans de l'azote liquide en phase vapeur.
- 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

TECARTUS 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 TECARTUS.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : brexucabtagène autoleucl

Propriétés physicochimiques : Le brexucabtagène autoleucl est une suspension transparente à opaque de cellules pour perfusion, de couleur blanchâtre ou rougeâtre.

Caractéristiques du produit

TECARTUS est une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19. Pour préparer TECARTUS, les propres cellules T du patient doivent être récoltées et génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale afin d'exprimer un récepteur antigénique chimérique (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 CAR-T anti-CD19 font l'objet d'une expansion avant d'être réintroduites par perfusion dans l'organisme du patient, où elles peuvent reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant l'antigène CD19.

TECARTUS est préparé avec des cellules mononucléées du sang périphérique du patient, obtenues au moyen d'une technique standard appelée leucaphérèse. Les cellules mononucléées sont enrichies de cellules T et activées à l'aide d'anticorps anti-CD3 et anti-CD28 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 cellulaire, puis sont lavées, mises en suspension et cryoconservées. Le fabricant de TECARTUS inclut une étape d'enrichissement de cellules T qui pourrait réduire le risque que le sang du patient soumis à la leucaphérèse renferme des cellules tumorales circulantes exprimant l'antigène CD19 à l'origine de l'activation, de l'expansion et de l'épuisement des cellules CAR T anti-CD19 pendant le processus de fabrication *ex vivo*. 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 ÉLIMINATION, INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

En plus de cellules T, TECARTUS peut contenir des cellules NK. La préparation contient CryoStor, du chlorure de sodium (NaCl) et de l'albumine sérique humaine.

14 ESSAIS CLINIQUES

Lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique portant sur le LCM récidivant ou réfractaire

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe n (%)
ZUMA-2	Essai multicentrique et ouvert de phase II, mené auprès d'un seul groupe de patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire	Perfusion IV unique de TECARTUS à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules CAR-T positives et viables)	74 patients ont été soumis à une leucaphérèse; 69 patients traités par une chimiothérapie de conditionnement; 68 patients traités par TECARTUS	Patients soumis à une leucaphérèse et patients traités : 65 ans (de 38 à 79 ans)	Patients soumis à une leucaphérèse : 62 (84 %) hommes 12 (16 %) femmes Patients traités : 57 (84 %) hommes 11 (16 %) femmes

ZUMA-2 était un essai de phase II multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une perfusion unique de TECARTUS administrée à des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) (ibrutinib ou acalabrutinib). Les patients admissibles avaient également présenté une évolution de leur maladie après leur dernier traitement ou n'avaient pas répondu à leurs plus récents traitements. L'étude a exclu les patients qui présentaient : une infection grave ou évolutive; des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique; des cellules malignes détectables dans le liquide céphalo-rachidien ou des métastases cérébrales; des antécédents de lymphome au système nerveux ou de troubles du SNC.

Soixante-quatorze patients ont subi une leucaphérèse et 68 patients ont reçu une seule perfusion de TECARTUS. Trois patients n'ont pas pu recevoir TECARTUS en raison d'un défaut de fabrication. Deux patients n'ont pas été traités par TECARTUS en raison de l'évolution de leur maladie (décès) à la suite de la leucaphérèse. Un patient ayant reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion n'a pas été traité par TECARTUS à cause d'une fibrillation auriculaire continue. Chez les 68 patients qui ont été traités par TECARTUS, le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la livraison du produit était de 16 jours (intervalle : de 11 à 42 jours, excluant une valeur aberrante de 128 jours), et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de TECARTUS était de 27 jours (intervalle : de 19 à 74 jours, excluant une valeur aberrante de 134 jours).

Parmi les 68 patients qui ont été traités par TECARTUS, 61 (90 %) ont reçu la dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables/kg. Les sept autres patients ont reçu des doses de 0,6, 1,0, 1,6, 1,8, 1,8, 1,9 et $1,9 \times 10^6$ cellules CAR-T anti-CD19 positives et viables/kg. Tous les patients traités par TECARTUS ont reçu une perfusion le jour 0 et ont été hospitalisés au moins jusqu'au jour 7. 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 TECARTUS dans les deux cas. L'administration d'un traitement de transition entre la leucaphérèse et la chimiothérapie de lymphodéplétion était autorisée pour atténuer le fardeau de la maladie.

Parmi les 68 patients traités par TECARTUS, l'âge médian était de 65 ans (intervalle : de 38 à 79 ans), 84 % étaient de sexe masculin, et 91 %, de race blanche. La plupart (85 %) étaient atteints d'une maladie au stade IV, et 54 % présentaient une atteinte de la moelle osseuse. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle : de 1 à 5); 43 % des patients ont connu une récurrence après la GCSH autologue, et le reste des patients ont connu une récurrence après leur traitement (18 %) ou n'ont pas répondu (40 %) à leur traitement le plus récent du LCM. En tout, 25 % des patients étaient atteints d'un LCM blastoïde. Vingt-cinq patients (37 %) ont reçu un traitement de transition après la leucaphérèse et avant l'administration de TECARTUS : 19 patients (28 %) ont reçu un inhibiteur de la BTK, 11 patients (16 %) ont reçu un corticostéroïde et 6 patients (9 %) ont reçu à la fois un inhibiteur de la BTK et un corticostéroïde.

Le principal paramètre d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO) déterminé à partir des critères de Lugano 2014 par un comité d'examen indépendant (Tableau 8).

14.2 Résultats de l'étude

Un ensemble d'analyse inférentielle a été défini *a priori*. Il se composait des 60 premiers patients traités par TECARTUS dont la réponse a été évaluée 6 mois après l'évaluation de la maladie à la semaine 4 suivant la perfusion de TECARTUS. Dans cet ensemble d'analyse de 60 patients, le TRO était de 93 %, et le taux de rémission complète, de 67 %. Le tableau 8 montre les résultats d'efficacité dans la population en intention de traiter modifiée (ITM) (N = 68), y compris tous les patients traités par TECARTUS.

Tableau 8 Résumé des résultats sur l'efficacité obtenus chez les patients adultes atteints d'un LCM récidivant ou réfractaire

	Tous les patients traités (ITM) N = 68
Taux de réponse	
Taux de réponse objective ^a , n (%) [IC à 95 %]	62 (91 %) [81,8 à 96,7]
Taux de rémission complète, n (%) [IC à 95 %]	44 (65 %) [52,2 à 75,9]
Taux de rémission partielle, n (%) [IC à 95 %]	18 (26 %) [16,5 à 38,6]
Durée de la réponse (DR)^b	
Nombre médian de mois [IC à 95 %] Intervalle ^c en mois	NA [10,4 à NE] 0,0+ à 35,0+
DR, si la réponse optimale est une RC, médiane en mois [IC à 95 %] Intervalle ^c en mois	NA [14,4 à NE] 1,6+ à 35,0+
DR, si la réponse optimale est une RP, médiane en mois [IC à 95 %] Intervalle ^c en mois	2,2 [1,4 à 4,9] 0,0+ à 28,2
Suivi médian pour la DR en mois [IC à 95 %]	13,8 [11,3 à 20,5]

IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte; NE = non estimable; RC = rémission complète; RP : rémission partielle.

- Conformément à la classification du groupe de travail international de Lugano (Cheson 2014), d'après l'évaluation du Comité d'examen radiologique indépendant.
- Parmi toutes les personnes ayant répondu au traitement. La DR a été mesurée à partir de la date de la première réponse objective jusqu'à la date de l'évolution de la maladie ou du décès.
- Le symbole « + » indique une valeur censurée.

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1 mois (intervalle : de 0,8 à 3,1 mois). La DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC, par rapport aux patients ayant obtenu une réponse optimale de rémission partielle (RP). Parmi les 44 patients ayant obtenu une RC, 2 présentaient une maladie stable et 22 avaient obtenu une RP selon l'évaluation initiale de leur tumeur, qui est devenue une RC dans un intervalle médian de conversion de 2,3 mois (intervalle : de 1,8 à 8,1 mois).

14.4 Immunogénicité

TECARTUS 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.

À ce jour, aucune immunogénicité confirmée liée à un anticorps anti-cellules CAR-T n'a été observée. D'après les tests de dépistage initiaux, 17 patients ont obtenu un résultat positif au dépistage des anticorps; toutefois, d'après un test cellulaire de confirmation orthogonal, ces 17 patients ne présentaient pas d'anticorps à tous les moments de l'évaluation. Rien ne prouve que la cinétique de l'expansion et de la longévité initiales de TECARTUS ou que l'innocuité ou l'efficacité de TECARTUS étaient altérées chez ces patients.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Étant donné que TECARTUS 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 l'être.

Aucune étude sur la carcinogenèse et la génotoxicité de TECARTUS n'a été menée. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de TECARTUS sur la fertilité.

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[®], AA Pharma Inc. Allopurinol en comprimés à 100, 200 et 300 mg, monographie du produit. Vaughan, Ontario, Canada. Date de rédaction : 15 septembre 2010

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

TECARTUS^{MC}

(brexucabtagène autoleucel)

Suspension pour perfusion intraveineuse

*Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à recevoir **Tecartus**. L'information présentée ici n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de 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 **Tecartus**.*

Mises en garde et précautions importantes

Tecartus 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 **Tecartus** 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 ressentez 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, 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 **Tecartus** dans un centre de traitement spécialisé.

Pour quoi Tecartus est-il utilisé?

- **Tecartus** est un traitement contre votre lymphome à cellules du manteau – un type de cancer qui s'attaque aux globules blancs. Il est utilisé en cas d'échec d'au moins deux autres types de traitement.

Comment Tecartus agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans Tecartus?

- Ingrédients médicinaux : brexucabtagène autoleucl
- Ingrédients non médicinaux : Cryostor[®], chlorure de sodium; albumine sérique humaine

Tecartus est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Tecartus 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 Tecartus si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tecartus 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 **Tecartus**;
- 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 **Tecartus**, 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 **Tecartus**.
- Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été rapportés après l'utilisation d'autres produits de type CAR-T. 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, 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 les médicaments alternatifs.

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

- L'administration de corticostéroïdes avant la perfusion de **Tecartus** pourrait diminuer l'efficacité de **Tecartus**.
- Les vaccins : **Tecartus** 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 **Tecartus**.

Comment vais-je recevoir Tecartus?

- Étant donné que **Tecartus** 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 **Tecartus**.
- Avant d'obtenir **Tecartus**, vous recevrez une chimiothérapie durant 3 jours, afin de préparer votre corps.
- Lorsque votre **Tecartus** 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, vous serez surveillé quotidiennement, pendant au moins 7 jours, à l'établissement de santé où vous aurez reçu votre **Tecartus**. Vous devrez par ailleurs rester à proximité de cet endroit pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement avec **Tecartus**. 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.
- On vous demandera de vous inscrire à un registre tenu par le Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), afin de mieux comprendre les effets à long terme de **Tecartus**. Il est possible d'obtenir des renseignements supplémentaires en écrivant à l'adresse contactus@cibmtr.org.

Dose habituelle :

Tecartus 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 Tecartus?

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

Très courants :

- Fièvre, frissons, 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
- Changements de la fréquence des battements cardiaques
- Diminution de l'appétit, ulcération buccale
- Difficulté à dormir, anxiété
- Enflure
- Éruptions cutanées
- Infections causées par des champignons

Courants :

- Sécheresse buccale, déshydratation
- Perte du contrôle des mouvements corporels
- Augmentation de la pression à l'intérieur du crâne

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		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])		✓	✓
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 à lire, à écrire et à comprendre (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)		✓	
Saignement spontané ou prolongé et excessif (coagulopathie)		✓	✓
Difficulté à avaler (dysphagie)		✓	✓
Très faible quantité d'urine ou absence d'urine (symptômes possibles d'une atteinte rénale aiguë)		✓	
Caillots sanguins diminuant le flux sanguin (thrombose)		✓	
Changements touchant le fonctionnement ou le rythme cardiaque (tachycardies, bradycardies, arythmies non ventriculaires)		✓	

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)		✓	
État de confusion sévère (délire)		✓	✓
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)		✓	
Baisse du taux de calcium dans le sang, pouvant causer des spasmes musculaires, des engourdissements aux mains, aux pieds ou aux lèvres (hypocalcémie)		✓	
COURANT			
Faible taux de globules blancs dans les tests sanguins; vous pourriez ou non avoir une infection en même temps (neutropénie ou neutropénie fébrile)		✓	
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)		✓	✓
RARE			
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])		✓	✓

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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 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 Tecartus :

- 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 : 8 juin 2021

Kite Pharma, Inc.

Santa Monica, CA 90404
États-Unis

Fabriqué pour :

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (Ontario) L5N 2W3

Tecartus^{MC} 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., 2021.

e230191-GS-000