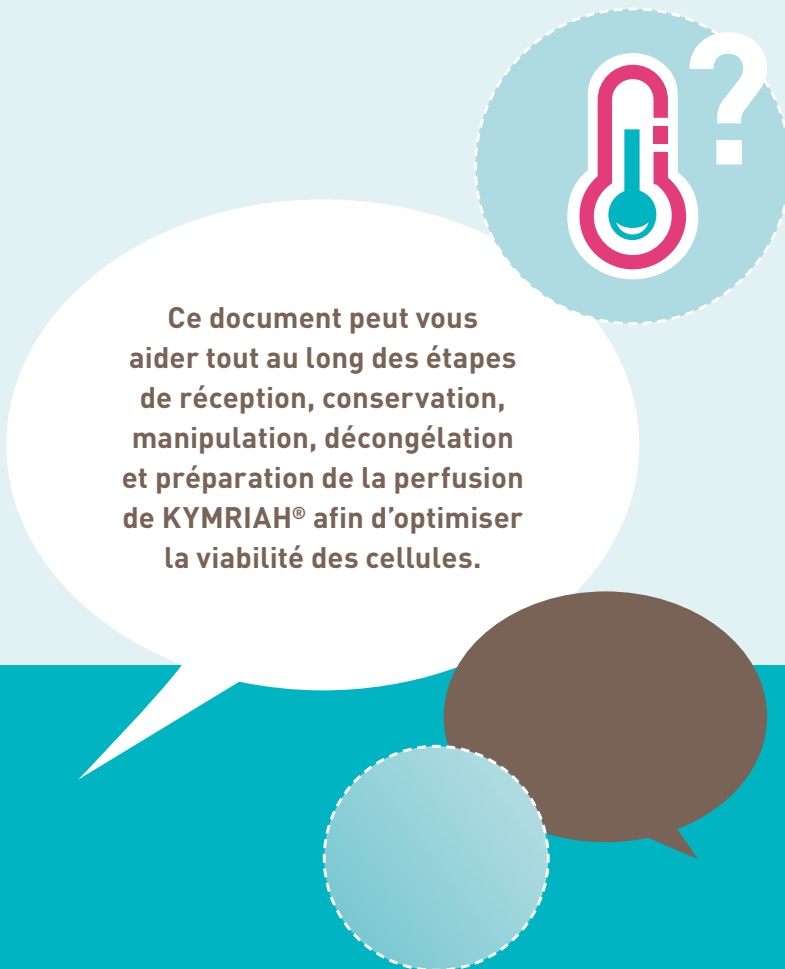


DOCUMENT DE FORMATION

- Pour les centres hospitaliers effectuant les perfusions
- Pour la pharmacie
- Pour le laboratoire de thérapie cellulaire



Ce document peut vous aider tout au long des étapes de réception, conservation, manipulation, décongélation et préparation de la perfusion de KYMRIA[®] afin d'optimiser la viabilité des cellules.

Réception et conservation de KYMRIA[®]

KYMRIA[®] est fourni sous forme de dispersion cellulaire, placée dans 1 à 3 poche(s) à perfusion, étiquetée(s) pour un patient particulier. KYMRIA[®] est expédié par Novartis directement vers le site de stockage cryogénique du centre hospitalier effectuant l'administration du produit. Il est placé dans un conteneur pour conservation cryogénique (vase Dewar) dans la phase vapeur de l'azote liquide.

- Vérifiez le nombre de poches reçues pour la dose de KYMRIA[®] avec l'attestation de lot fournie par la personne qualifiée (QP « qualified person ») de NOVARTIS en charge de la libération de lot.
- Sortez KYMRIA[®] de la phase vapeur de la cuve Dewar. Vous devez prendre des précautions appropriées (en portant des gants et des lunettes de protection) lors de la manipulation de KYMRIA[®]. Les procédures locales de sécurité biologique doivent être respectées.
- Renseignez le « Formulaire de réception du Produit KYMRIA[®] » confirmant qu'il n'y a pas eu d'excursion de température au-delà de -120°C pendant le transport et qu'il n'y a pas d'anomalie sur le produit.
- Conservez et transportez KYMRIA[®] sous forme congelée à une température inférieure ou égale à -120°C, par ex. dans un conteneur pour conservation cryogénique (Dewar) au niveau de la phase vapeur de l'azote liquide. Conservez-le dans l'enveloppe de protection originale (Tyvek) contenant la cassette protégeant la poche pour perfusion.
- Utilisez des conteneurs fermés, incassables et étanches pour le transport de la poche de perfusion au sein de l'établissement. La poche ne doit pas être exposée aux radiations.

Règles de Manipulation de KYMRIA[®]

KYMRIA[®] est préparé à partir de globules blancs autologues du patient recueillis par leucaphérèse et contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. La leucaphérèse du patient et KYMRIA[®] peuvent présenter un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de santé manipulant le produit.

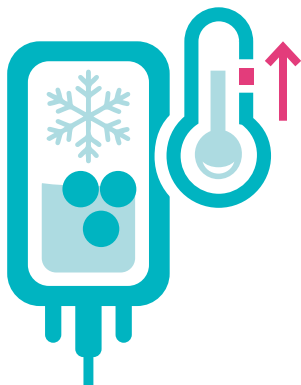
- Les professionnels de santé doivent donc prendre les précautions nécessaires (porter des gants et des lunettes) pour éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses lors de la manipulation du produit.
- KYMRIA[®] doit être transporté dans des conteneurs fermés, incassables et étanches dans l'enceinte de l'établissement.
- Tout matériel ayant été en contact avec KYMRIA[®] (déchets liquides et solides) doit être manipulé et éliminé comme déchet potentiellement infectieux conformément aux lignes directrices locales de sécurité biologique.

Il est recommandé d'administrer la perfusion de KYMRIA[®] par voie intraveineuse 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. Confirmez au préalable que le patient peut recevoir KYMRIA[®].

1 Préparation de(s) poche(s) de KYMRIA[®] avant la perfusion

La décongélation et la perfusion doivent être coordonnées : adaptez le temps de décongélation de KYMRIA[®]. La perfusion de KYMRIA[®] doit être administrée dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation en fonction de l'heure prévue de perfusion. Confirmez à l'avance l'heure de l'administration de la perfusion et ajustez le moment de début de décongélation afin que KYMRIA[®] soit disponible pour la perfusion lorsque le patient (ou receveur) est prêt.

- Assurez-vous que 4 doses au minimum de tocilizumab et un équipement d'urgence sont disponibles avant la perfusion et pendant la période de récupération.
- Confirmez l'identité du patient : avant la préparation de(s) poche(s) de KYMRIA[®], vérifiez que l'identité du patient correspond aux informations essentielles propres au patient figurant sur la ou les poche(s) de perfusion de KYMRIA[®]. KYMRIA[®] est uniquement réservé à une utilisation autologue.



2 Décongélation de(s) poche(s) de KYMRIA[®]

Une dose de traitement individuel varie entre 1 et 3 poches de perfusion. Si plus d'une poche pour perfusion a été reçue pour la dose de traitement, la poche suivante ne devra être décongelée qu'après la fin de la perfusion du contenu de la poche précédente.

Ne décongelez pas le produit tant qu'il n'est pas prêt à l'emploi.

- Inspectez la/les poche(s) à la recherche d'éventuelles entailles ou déchirures avant la décongélation. La poche ne doit pas être administrée si elle semble présenter une fuite ou être endommagée ; elle doit alors être éliminée conformément aux procédures locales de sécurité biologique. Contactez le centre de service de Novartis (+800 100 10 100).
- Placez la poche de perfusion dans une seconde poche stérile pendant la décongélation afin de protéger les embouts/ports de connexion de toute contamination et d'éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où la poche fuirait.
- Décongelez KYMRIA[®] à une température de 37°C au bain-marie ou selon une méthode de décongélation à sec jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de glace visible dans la poche de perfusion.
 - Une fois décongelée, retirez immédiatement la poche du dispositif de décongélation et conservez-la à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à la perfusion ; **ne la conservez pas à une température de 37°C.**
 - Une fois que KYMRIA[®] est décongelé et qu'il est à température ambiante (20°C-25°C), il doit être perfusé dans les 30 minutes afin de maintenir au maximum la viabilité du produit, en incluant toute interruption au cours de la perfusion.

- KYMRIA[®] ne doit pas être manipulé. Par exemple ne lavez pas KYMRIA[®] (ne le centrifugez pas et ne le remettez pas en suspension dans un nouveau milieu) avant la perfusion.
- La viabilité cellulaire de KYMRIA[®] sera réduite en cas de décongélation et de conservation inappropriées.

3 Administration de KYMRIA[®]

- Vérifiez que l'identité du patient correspond aux informations essentielles propres au patient figurant sur la ou les poche(s) de perfusion.
- Administrez KYMRIA[®] en perfusion, par voie intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex, ne possédant pas de filtre à déleucocytation, à un débit d'environ 10 à 20 mL par minute en écoulement gravitaire.
- Une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer après la perfusion.
- Administrez tout le contenu de la poche à perfusion. Rincez la poche à perfusion avec 10 à 30 mL de solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

Répétez les consignes des sections 2-3 ci-dessus pour toute poche de perfusion supplémentaire de KYMRIA[®] reçue.

4 Traitement des déchets



- Tout matériel ayant été en contact avec KYMRIA[®] (déchets liquides et solides) doit être manipulé et éliminé comme déchet potentiellement infectieux en suivant les lignes directrices locales de sécurité biologique, ainsi, conformément aux recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies (Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés).
- En l'absence avérée de possibilité d'inactivation sur place (par exemple par autoclavage à 134°C et 20-30 minutes de plateau de stérilisation pour les déchets solides), les déchets (y compris gants, masques, blouses jetables) pourront être placés dans des containers pour déchets infectieux avec étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'OGM*, le nom du service et de son responsable, avec son n° de téléphone. La traçabilité de ces containers doit être assurée jusqu'au lieu de destruction finale.
- Pour les déchets liquides qui ne pourraient pas être autoclavés, il est par exemple possible d'utiliser de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) à 0,43 % de chlore actif final en contact pendant 12 h minimum. D'autres traitements validés peuvent être utilisés sous l'entière responsabilité des opérateurs.
- Le traitement des déchets hospitaliers issus des analyses d'échantillons de patients répond aux mêmes exigences du traitement des déchets issus de l'utilisation d'OGM. L'élimination en filière DASRI est une méthode suffisante.

*OGM : Organisme Génétiquement Modifié

Ce guide peut vous aider à vous préparer à l'arrivée et à la réception de KYMRIAH®.

Emballage et expédition de KYMRIAH®

FIGURE 1 : EXEMPLE D'ÉTIQUETTE DU PRODUIT KYMRIAH®



- KYMRIAH® est fourni sous forme d'une dispersion congelée de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, conditionnée dans une à maximum 3 poches pour perfusion, étiquetée(s) pour un patient particulier.
- Une étiquette du produit est collée sur les poches à perfusion. Elle comporte les identifiants uniques du patient, dont les nom et prénom du patient, la date de naissance du patient et le numéro d'identification du don (NID) ou le numéro d'aphérèse (Figure 1).
- KYMRIAH® est expédié par Novartis vers le site de stockage cryogénique du centre hospitalier effectuant l'administration du produit, dans un Dewar saturé en azote, assurant une température inférieure à -120°C durant le transport.
- Pendant le transport, KYMRIAH® est conservé à une température inférieure à -120°C.
- La température est contrôlée et enregistrée en continu grâce à un enregistreur de données.
- Lors de l'expédition de KYMRIAH®, de l'établissement de fabrication de Novartis vers le site de stockage cryogénique, un courriel de notification d'expédition dans lequel figure un lien de suivi est envoyé à tous les utilisateurs de CellChain™ (logiciel de commande et traçabilité) inscrits lorsque KYMRIAH® est expédié depuis l'établissement de fabrication de Novartis.
- Un lien de suivi d'expédition figure également sur la page « patient's Finished Product Delivery Appointment » dans CellChain™.

Réception et conservation de KYMRIAH®

Une fois le Dewar livré, le service hospitalier en charge de la réception doit :

- Confirmer qu'il n'y a pas eu d'excursion de température au-delà de -120°C pendant le transport, en visualisant les données de température via la fonctionnalité « Live View » de Cryoport ;
- Sortir KYMRIAH® du Dewar de transport ;
- Confirmer l'identité du patient et la réception de KYMRIAH® dans CellChain™ ;
- Transférer KYMRIAH® au niveau du lieu de conservation sur le site à -120°C, par exemple dans une cuve en vapeur d'azote ;
- Conserver KYMRIAH® dans l'enveloppe de protection originale Tyvek contenant la cassette protégeant la poche pour perfusion ;
- Utiliser des conteneurs fermés, incassables et étanches pour le transport de la poche de perfusion au sein de l'établissement.

Les points suivants vous aideront à compléter ces exigences.



Lors de la réalisation de ces étapes, suivez les procédures opératoires standard institutionnelles pour vous assurer que KYMRIAH® est conservé à une température inférieure à -120°C.

Suivez les recommandations locales en matière de biosécurité et mettez en œuvre les précautions universelles lors de la manipulation de KYMRIAH® pour éviter une éventuelle transmission de maladies infectieuses.

Utilisez des conteneurs fermés, incassables et étanches pour le transport de KYMRIAH® au sein de l'établissement.

1 ✓ Accédez aux enregistrements de température pendant le transport via la fonctionnalité « Live View » de Cryoport.

- Accédez à la fonctionnalité « Live View » via le lien de suivi figurant dans le courriel de notification d'expédition ou sur la page « patient's Finished Product Delivery Appointment » dans CellChain™ ;
- Rafraîchissez la page internet « Live View » pour garantir l'affichage des enregistrements de température les plus récents.

2 ✓ Vérifiez les enregistrements de température pour vous assurer qu'il n'y a pas eu d'excursion de température pendant le transport.

- Remarque :** Lorsque la température relevée est supérieure à -120°C, il s'agit d'une excursion de température ; cependant, un pic bref supérieur à -120°C est normal et acceptable lors du chargement de KYMRIAH® dans le récipient de transport à vapeur sèche.
- Enregistrez toute excursion de température au-delà de -120°C sur le « Formulaire de réception du Produit KYMRIAH® ». Joindre au formulaire une version PDF exportée du profil de température ;
 - Envoyez par mail le formulaire et pièces attachées à l'adresse : franceqa.celltherapy@novartis.com ;
 - Une version PDF exportée du profil de température doit être conservée avec les dossiers médicaux du patient.

3 ✓ Sortez KYMRIA[®] et la documentation fournie du Dewar de transport.

- Une fois la livraison effectuée, assurez-vous que le Dewar est scellé par une fermeture inviolable intacte portant les caractères « NPC* ». Si les caractères « NPC » ne figurent pas sur la fermeture inviolable ou si elle n'est pas intacte, contactez le centre de service de Novartis au +800 100 10 100 ;
- Suivez les procédures opératoires standard institutionnelles relatives à la manipulation de l'azote liquide lors du déchargement du Dewar ;
- Vérifiez le nombre de poches reçues pour la dose de KYMRIA[®] avec l'attestation de lot de la QP.

4 ✓ Examinez attentivement la/les poche(s) à perfusion de KYMRIA[®] et assurez-vous qu'elle(s) est/sont intacte(s) et non endommagée(s), notamment l'absence de fissures, de fuites, etc. Confirmez que les identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la/des poche(s) à perfusion de KYMRIA[®] correspondent à ceux des dossiers patients. En cas de poche endommagée, ou de non-correspondance des identifiants patient :

- Enregistrez les anomalies sur le « Formulaire de réception du Produit KYMRIA[®] » ;
- Envoyez par mail le formulaire et pièces attachées à l'adresse : franceqa.celltherapy@novartis.com ;
- Suivez les procédures opératoires standard pour vous assurer que KYMRIA[®] est conservé à une température inférieure à -120°C.

5 ✓ Connectez-vous à CellChain[™] et accédez à la page « patient's Finished Product Delivery Appointment ».

- Accédez à la page « patient's Finished Product Delivery Appointment » dans CellChain[™] via le lien fourni dans le courriel de notification d'expédition. Vous pouvez également vous rendre directement sur CellChain[™] à l'adresse suivante : <https://cellchain.force.com/login> ;
- Vous devriez avoir reçu des informations de connexion par courriel une fois le formulaire d'accès à CellChain[™] rempli et la formation au système par Novartis achevée.

6 ✓ Au bas de la page, cliquez sur « View » pour afficher l'attestation de conformité (identique à l'attestation de lot de la QP). Confirmez que les renseignements figurant sur l'attestation de lot de la QP correspondent exactement à ceux figurant dans vos dossiers patients.

7 ✓ Retournez sur la page « patient's Finished Product Delivery Appointment » et cliquez sur « Update Details ». Saisissez le nombre de poches à perfusion reçues pour la dose de traitement et cliquez sur « Save ».

8 ✓ Lorsque le message de confirmation apparaît à l'écran, lisez-le attentivement et cliquez sur « Confirm » si les conditions du message sont remplies.

9 ✓ Lorsque vous arrivez à l'écran suivant, saisissez de nouveau le NID/numéro d'aphérèse du patient en vous référant **directement à l'étiquette d'une poche à perfusion de KYMRIA[®]. Cliquez sur « Proceed ».**

- Lorsque vous saisissez le NID/numéro d'aphérèse, n'insérez pas d'espaces ou de caractères spéciaux.
- Remarque : La saisie du NID/numéro d'aphérèse sur CellChain[™] en se référant directement à l'étiquette d'une poche à perfusion de KYMRIA[®] est essentielle au maintien de la chaîne de l'identité.

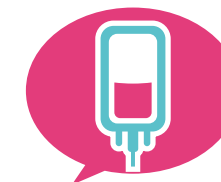
10 ✓ Retournez sur la page « patient's Finished Product Delivery Appointment », et saisissez la date et l'heure de la réception du produit à l'endroit demandé. Cliquez sur « Save Changes ». Une fois que le message indiquant la réussite de l'enregistrement des modifications apparaît, cliquez sur « OK ».

- Remarque : La réception du produit final est désormais documentée.

11 ✓ Transférez KYMRIA[®] au niveau du lieu de conservation du produit dans le centre hospitalier.

- Conservez et transportez KYMRIA[®] sous forme congelée à une température inférieure à -120°C, par ex. dans un Dewar, au niveau de la phase vapeur de l'azote liquide. Conservez-le dans l'enveloppe de protection originale Tyvek contenant la cassette protégeant la poche.

12 ✓ Le récipient de transport Dewar sera récupéré le jour ouvrable suivant. Si des dispositions de récupération différentes sont nécessaires, veuillez contacter le **centre de service de Novartis au +800 100 10 100.**



En cas de questions, veuillez contacter votre référent Novartis du réseau de thérapie cellulaire et génique ou le centre de service de Novartis au : +800 100 10 100.

Veuillez-vous référer à l'information produit complète de KYMRIA[®].

* NPC : Novartis Pharma Corporate

