

Brochure professionnels de santé

INFORMATIONS IMPORTANTES RELATIVES À LA SÉCURITÉ :

- **SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE**
- **EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES**

Cette brochure est diffusée sous l'autorité de
l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et
des produits de santé (ANSM)

Version 2 - AMM - Octobre 2019

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Table des matières

Liste des tableaux	2
1. Qu'est-ce que YESCARTA® ?	4
2. Objectif de cette brochure	4
3. Points importants à prendre en compte avant d'administrer YESCARTA®	5
4. Points importants à prendre en compte après la perfusion de YESCARTA®	5
5. Recommandations pour la prise en charge du syndrome de relargage cytokinique	6
6. Recommandations pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques	9
7. Informations importantes pour votre patient	12
8. Déclaration des effets indésirables	13

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données issues de l'étude ZUMA-1 Phase 1 (n = 7) et Phase 2 (n = 101).	6
Tableau 2 : Signes ou symptômes les plus fréquents associés au CRS.	6
Tableau 3 : Grade de sévérité des CRS et recommandation de prise en charge	7
Tableau 4 : Données issues de l'étude ZUMA-1 Phase 1 (n = 7) et Phase 2 (n = 101).	9
Tableau 5 : Signes ou symptômes les plus fréquents associés aux effets indésirables neurologiques.	9
Tableau 6 : Classification et prise en charge des effets indésirables neurologiques	10

Abréviations et définitions des termes

Abréviation/Terme	Définition/Explication
CAP	Carte d'alerte patient
CAR	Récepteur d'antigène chimérique
CRS	Syndrome de relargage cytokinique (communément qualifié de CRS : Cytokine Release Syndrome)
CD	Cluster de différenciation
CE	Commission européenne
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LHH/SAM	Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages
PGR	Plan de gestion des risques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central

1. QU'EST-CE QUE YESCARTA® ?

YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées qui se lie aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zéta activent la cascade de signalisation, qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion de cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19.

YESCARTA® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

L'administration de YESCARTA® peut entraîner des effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital voire fatals, comme le Syndrome

de Relargage Cytokinique (CRS) et des effets indésirables neurologiques graves. La Commission européenne (CE) a autorisé YESCARTA® avec la mise en place de mesures additionnelles de réduction des risques, dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) afin de s'assurer que les bénéfices l'emportent sur les risques.

YESCARTA® doit être administré dans un établissement de santé qualifié. Le traitement doit être instauré sous la responsabilité et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge de patients traités par YESCARTA® dans le cadre d'un programme d'éducation dédié. Tout établissement de santé qualifié doit disposer d'une quantité suffisante de tocilizumab (4 doses de tocilizumab pour chaque patient).

Les informations présentées dans cette brochure destinée aux professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent YESCARTA® sont fournies par Gilead Sciences SAS (ci-après dénommée Gilead).

2. OBJECTIF DE CETTE BROCHURE

Cette brochure répond à une mesure additionnelle de réduction du risque demandée par les autorités de santé françaises et européennes, validée par l'ANSM dans le cadre du PGR YESCARTA®. Avant de prescrire YESCARTA®, veuillez lire attentivement cette brochure destinée aux professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer YESCARTA®.

L'objectif de cette brochure est de vous aider à :

- Identifier les patients présentant un CRS ou des effets indésirables neurologiques graves ;
- Connaître l'importance de procéder au diagnostic différentiel des autres causes pouvant être à l'origine des symptômes rapportés ;
- Évaluer la sévérité du CRS ou des effets indésirables neurologiques graves ;
- Prendre en charge un CRS ou des effets indésirables neurologiques graves en fonction du grade de sévérité ;

- Expliquer toutes les informations pertinentes à votre patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée et lui remettre la Carte d'Alerte Patient ;
- Déclarer de façon adéquate les effets indésirables ; voir la section 8. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES.

Pour une information complète, y compris sur les risques détaillés dans cette brochure, veuillez consulter le RCP et la Notice de YESCARTA®. Vous pouvez également consulter la base de données publique des médicaments www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

La Société Européenne de Greffe de moelle (EBMT) tient un registre pour le suivi des patients traités par YESCARTA®. Pour plus d'informations, vous pouvez contacter l'EBMT par email : registryhelpdesk@ebmt.org.

3. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER YESCARTA®



- Afin de réduire les risques associés au traitement par YESCARTA®, les établissements de santé doivent être qualifiés avant de pouvoir commander et administrer YESCARTA®.
- Afin de garantir une prise en charge adaptée, le centre hospitalier doit s'assurer qu'un environnement sécurisé notamment relatif à la gestion des CRS et des toxicités neurologiques, soit mis en place avant l'administration de YESCARTA® au patient, en garantissant l'implication d'un neurologue, d'un réanimateur et d'un infectiologue.
- Avant de procéder à la perfusion de YESCARTA®, l'établissement de santé qualifié doit s'assurer qu'au moins 4 doses de tocilizumab sont disponibles pour chaque patient perfusé avant la perfusion de YESCARTA® et au cours de la phase de récupération. Le tocilizumab est un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 indiqué pour la prise en charge d'un CRS.
- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration du YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après

l'administration de YESCARTA®. Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures) d'un centre hospitalier qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion.

- En raison des risques associés au traitement par YESCARTA®, la perfusion doit être reportée si un patient présente l'une des conditions suivantes :
 - effets indésirables graves non résolus (en particulier atteintes pulmonaires, atteintes cardiaques ou hypotension), y compris les effets dus à des chimiothérapies précédentes ;
 - infection active non contrôlée ;
 - réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus host disease*, GVHD) active ;
 - aggravation clinique significative du lymphome après la chimiothérapie lymphodéplétive.

YESCARTA® ne doit pas être administré tant que ces événements ne sont pas résolus.

4. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE APRÈS LA PERFUSION DE YESCARTA®

Administration de YESCARTA®		
	10 premiers jours après la perfusion	Jusqu'à 4 semaines après la perfusion
	Suivi quotidien au sein de l'établissement de santé qualifié pour détecter d'éventuels signes ou symptômes de CRS, d'effets neurologiques ou d'autres toxicités.	Le patient doit rester à proximité d'un établissement de santé qualifié. En cas de signes ou symptômes de CRS ou d'effets indésirables neurologiques, le patient doit se rendre immédiatement à l'établissement de santé qualifié (ou à l'hôpital le plus proche si le déplacement est jugé comme risqué) en vue d'évaluer la nécessité d'hospitalisation et de traitements symptomatiques et/ou tocilizumab et/ou corticoïdes.

5. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE

YESCARTA® ne doit pas être administré à des patients atteints d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire tant que ces événements ne sont pas résolus.

Données de sécurité

Tableau 1 : Données issues de l'étude ZUMA-1 Phase 1 (n = 7) et Phase 2 (n = 101)

	Tous grades	Grade ≥ 3	Délai médian de survenue	Délai médian de résolution	Taux de résolution
CRS	93%	11%	2 jours (1 à 12 jours)	7 jours (2 à 29 jours)	98%

Grade ≥3 : sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal

Tableau 2 : Signes ou symptômes les plus fréquents associés au CRS

Effets indésirables tous grades les plus fréquents	Effets indésirables graves
<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (83 %) • Hypotension (44 %) • Tachycardie (24 %) • Hypoxie (23 %) • Frissons (20 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte rénale aiguë • Fibrillation auriculaire • Tachycardie ventriculaire • Arrêt cardiaque • Insuffisance cardiaque • Syndrome d'hyperperméabilité capillaire • Hypotension • Hypoxie • Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM)
<ul style="list-style-type: none"> • Possible association à des défaillances d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire) • Possible aggravation des pathologies organiques sous-jacentes 	

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de CRS requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection. En cas de neutropénie fébrile, rechercher une infection, traiter le patient avec des antibiotiques à large spectre en concertation avec le référent en infectiologie, des solutés de remplissage et d'autres soins de support appropriés.

La lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) présente des symptômes similaires à ceux du CRS. Il convient de rechercher une LHH/SAM chez les patients atteints de CRS sévère ou ne répondant pas au traitement.

Surveillance particulière

Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif doivent être pris en charge conformément aux procédures de soins d'urgence vitales et des mesures telles que l'échocardiographie doivent être considérées.

Les patients qui présentent un CRS de grade ≥ 2 (par exemple, une hypotension ne répondant pas à un remplissage vasculaire ou une hypoxie nécessitant une supplémentation en oxygène) doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Pour les patients présentant un

CRS sévère, envisager de réaliser une échocardiographie afin d'évaluer la fonction cardiaque. En cas de CRS sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, envisager la prise en charge en soins intensifs.

Recommandation de prise en charge

Les autres causes de fièvre, hypoxie, hypotension, ou manifestations neurologiques, ayant été éliminées, la prise en charge est fonction du grade de sévérité.

Des algorithmes de traitements ont été développés pour atténuer certains des symptômes de CRS présentés par les patients traités par YESCARTA® (voir Tableau 3 pour plus de détails).

YESCARTA® poursuit son expansion et persiste après l'administration de tocilizumab et de corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge d'un CRS associé à YESCARTA®.

Tableau 3 : Grade de sévérité des CRS et recommandation de prise en charge

Grades de CRS ^a	Soins de support	Tocilizumab	Corticoïdes	Suivi
Grade 1				
Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalée, myalgie, malaise)	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de support conformément à la norme de soins de l'établissement • Surveillance étroite de l'état neurologique 	N/A	N/A	<p><u>Pas d'amélioration après 24 heures</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg)
Grade 2				
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée • Besoin en oxygène $FiO_2 < 40\%$ ou hypotension répondant aux solutés de remplissage ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de Grade 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Télémétrie cardiaque continue et oxymétrie de pouls selon l'indication • Remplissage vasculaire en bolus IV pour l'hypotension avec 0,5 à 1,0 L de solutés isotoniques • Support par vasopresseur si hypotension ne répondant pas aux solutés de remplissage IV • Supplémentation en oxygène selon les indications 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg) • Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en l'absence de réponse aux solutés de remplissage IV ou à l'augmentation de la supplémentation en oxygène ; maximum de 3 doses par 24 heures. Maximum de 4 doses au total, en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS 	<ul style="list-style-type: none"> • En l'absence d'amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par le tocilizumab, prendre en charge comme un Grade 3 	<p><u>Amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus • Si un traitement par corticoïdes a été instauré, continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <p><u>Pas d'amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un Grade 3 (ci-dessous)

Grades de CRS ^a	Soins de support	Tocilizumab	Corticoïdes	Suivi
Grade 3				
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive • Besoin en oxygène FiO₂ ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à forte dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge en unité de soins continus ou en unité de soins intensifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge identique à celle du Grade 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone 1 mg/kg IV deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex. 10 mg par voie intraveineuse [IV] toutes les 6 heures) 	<p><u>Amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus • Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <p><u>Pas d'amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un Grade 4 (ci-dessous)
Grade 4				
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes mettant en jeu le pronostic vital • Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue • Toxicité d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge identique à celle du Grade 3 • Une ventilation mécanique et/ou un traitement de substitution de la fonction rénale peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge identique à celle du Grade 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose élevée de corticoïdes : 1 000 mg/jour de méthylprednisolone IV pendant 3 jours 	<p><u>Amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus • Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <p><u>Pas d'amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'ajout d'autres immunosuppresseurs

^aLee 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

6. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES

Données de sécurité

Tableau 4 : Données issues de l'étude ZUMA-1 Phase 1 (n = 7) et Phase 2 (n = 101)

	Tous grades	Grade ≥ 3	Délai médian de survenue	Délai médian de résolution
Effets indésirables neurologiques	67%	32%	5 jours (1 à 17 jours)	13 jours (1 à 191 jours)

Grade ≥ 3 : sévère, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatal

Pour la plupart des patients, les effets indésirables neurologiques ont été résolus, à l'exception de 4 patients qui présentaient des effets indésirables neurologiques en cours au moment du décès ; les décès étaient dus à d'autres causes.

Tableau 5 : Signes ou symptômes les plus fréquents associés aux effets indésirables neurologiques

Effets indésirables tous grades les plus fréquents	Effets indésirables graves pouvant être associés
<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie (58%) • Céphalées (40%) • Tremblements (31%) • Vertiges (21%) • Aphasie (18%) • Délire (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathies (22%) • Aphasie (4%) • Délire (4%) • Convulsions (1%)
Des cas graves, voire fatals, d'œdème cérébral ont été rapportés chez des patients traités par YESCARTA®.	

Surveillance particulière

Il n'existe qu'une expérience limitée avec YESCARTA® chez les patients atteints de lymphomes impliquant le système nerveux central (SNC). Chez les patients ayant des antécédents de troubles du SNC, tels que des convulsions ou une ischémie vasculaire cérébrale, le risque pourrait être accru. Une hospitalisation est requise lors de l'administration de YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de YESCARTA®. Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion.

Les patients qui présentent des toxicités neurologiques de Grade ≥ 2 doivent être surveillés par monitoring cardiaque et oxymétrie de pouls en continu. Administrer un traitement symptomatique en soins intensifs en cas de toxicités neurologiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

Recommandation de prise en charge

Les autres causes de manifestations neurologiques ayant été éliminées, la prise en charge est fonction du grade de sévérité.

Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les patients traités par YESCARTA® ayant des effets indésirables neurologiques (voir Tableau 6 pour plus de détails).

Tableau 6 : Classification et prise en charge des effets indésirables neurologiques

El* neurologiques#	Soins de support	CRS associé	Pas de CRS associé ^c	Suivi
Grade 1				
Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> Somnolence - légère somnolence ou envie de dormir Confusion - légère désorientation Encéphalopathie - activités de la vie quotidienne modérément limitées Dysphasie - n'altérant pas la capacité à communiquer 	<ul style="list-style-type: none"> Soins de support conformément à la norme de soins de l'établissement Surveillance étroite de l'état neurologique Envisager l'administration d'anticonvulsivants non-sédatifs en prévention des convulsions, par ex. le lévétiracétam 	N/A	N/A	<u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre les soins de support
Grade 2				
Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> Somnolence - modérée, limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne Confusion - désorientation modérée Encéphalopathie - limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne Dysphasie - altérant modérément la capacité à communiquer spontanément Convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> Télémetrie cardiaque continue et oxymétrie de pouls si nécessaire Surveiller étroitement l'état neurologique avec une série d'exams neurologiques, notamment un examen du fond d'œil et un score de Glasgow. Envisager une consultation neurologique. Procéder à une imagerie cérébrale (par ex. IRM), un EEG et une ponction lombaire (avec mesure de la pression d'ouverture) en l'absence de contre-indications Envisager l'administration d'anticonvulsivants non-sédatifs en prévention des convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab 8 mg/kg IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg) Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en l'absence de réponse aux solutés IV ou augmentation de l'oxygénothérapie ; maximum de 3 doses par 24 heures. Maximum total de 4 doses en l'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS. Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures après le tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone^a par voie intraveineuse toutes les 6 heures si un autre corticoïde n'a pas déjà été pris. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours 	<ul style="list-style-type: none"> Dexaméthasone 10 mg IV toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours. 	<u>Amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme un Grade 3 (ci-dessous)

El* neurologiques#	Soins de support	CRS associé	Pas de CRS associé ^c	Suivi
Grade 3				
Par exemple : <ul style="list-style-type: none"> Somnolence - obnubilation ou stupeur Confusion - désorientation grave Encéphalopathie - autonomie limitée dans les activités de la vie quotidienne Dysphasie - caractéristiques réceptives ou expressives sévères, altérant la capacité à lire, écrire ou communiquer de façon intelligible 	<ul style="list-style-type: none"> Comme un Grade 2 Prise en charge en unité de soins continus ou en unité de soins intensifs 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab comme un Grade 2 De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone par IV avec la première dose de tocilizumab et répéter l'administration toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg de Dexaméthasone IV toutes les 6 heures^a. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours 	<u>Amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme un Grade 4 (ci-dessous)
Grade 4				
<ul style="list-style-type: none"> Conséquences mettant en jeu le pronostic vital Intervention d'urgence indiquée Ventilation mécanique nécessaire Envisager la possibilité d'un œdème cérébral 	<ul style="list-style-type: none"> Comme un Grade 3 Une ventilation mécanique peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer le tocilizumab comme un Grade 2 De plus, administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie IV avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie IV pendant 2 jours de plus ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus 	<ul style="list-style-type: none"> Dose élevée de corticoïdes : administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone^b IV pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus 	<u>Amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme indiqué dans le grade précédent ci-dessus Continuer la méthylprednisolone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement les corticoïdes sur 3 jours <u>Pas d'amélioration</u> : <ul style="list-style-type: none"> Envisager d'autres immunosuppresseurs

* Effets Indésirables

Évaluation selon les critères CTCAE 4.03

^a Ou une dose équivalente de méthylprednisolone (1 mg/kg).

^b La dose équivalente de dexaméthasone est de 188 mg/jour.

^c Pas de CRS associé : le tocilizumab n'est pas indiqué.

7. INFORMATIONS IMPORTANTES POUR VOTRE PATIENT

Avant d'initier le traitement, expliquez à votre patient les risques de CRS et d'effets indésirables neurologiques.

Une hospitalisation est requise lors de l'administration du YESCARTA® et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de YESCARTA®.

Après les 10 premiers jours suivant la perfusion de YESCARTA®, rappeler à votre patient son obligation à rester à proximité (à moins de 2 heures) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines afin de surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables associés à un CRS ou à des effets indésirables neurologiques. Le patient doit être suivi quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion.

Rappeler également à votre patient que s'il ressent un quelconque effet indésirable, il doit impérativement en avvertir en premier lieu son hématologue ou le centre hospitalier où YESCARTA® a été administré en vue d'évaluer la nécessité de son hospitalisation. S'il ne peut pas le joindre il doit avvertir son médecin, pharmacien ou infirmier/ère, comme indiqué sur la Carte d'Alerte Patient qui lui est remise.

Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée du CRS et des effets indésirables neurologiques sont essentiels pour réduire les complications mettant en jeu le pronostic vital.

Après les 10 jours d'hospitalisation, un entretien téléphonique quotidien doit être programmé pour détecter de potentiels signes et symptômes de CRS et d'effets indésirables neurologiques.

Vous trouverez ci-dessous une liste de certains des signes et des symptômes qui doivent être évalués par le professionnel de santé au cours des entretiens téléphoniques hebdomadaires avec le patient. Cette liste n'est pas exhaustive. En fonction des réponses ci-dessous, la décision d'hospitaliser le patient pour évaluation appartiendra au médecin.

GÉNÉRAL	OUI	NON
Avez-vous de la fièvre ?		
Avez-vous des frissons ?		
Avez-vous des nausées ou des vomissements ?		
Avez-vous des difficultés à dormir ?		
Avez-vous des problèmes à rester éveillé(e) ?		
Avez-vous des étourdissements ou des sensations vertigineuses ?		
Avez-vous des maux de tête ?		
Avez-vous des pertes d'équilibre ou de coordination ?		
Avez-vous des difficultés à parler ou des troubles de l'élocution ?		
Êtes-vous confus(e) ou désorienté(e) ?		
Avez-vous des mouvements corporels inhabituels ?		
Avez-vous des vertiges lorsque vous vous levez ?		
Avez-vous des difficultés à comprendre les nombres ou à faire des calculs mathématiques ?		
Avez-vous des difficultés à écrire ?		
Avez-vous des essoufflements ou une respiration rapide ?		
Avez-vous des difficultés à respirer ?		
Avez-vous des palpitations ?		
Êtes-vous plus fatigué(e) que vous ne l'étiez avant la perfusion de YESCARTA® ?		

Rappelez au patient de ne pas traiter lui-même ses symptômes.

Informez votre patient qu'il doit impérativement vous contacter et consulter immédiatement un médecin s'il présente des signes ou des symptômes associés au CRS et/ou aux effets indésirables neurologiques, notamment :

- fièvre (par ex. température supérieure à 38 °C).
Les patients doivent être informés qu'il faut prendre la température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après l'administration de YESCARTA® et si elle est élevée, ils doivent consulter leur médecin immédiatement ;
- difficultés à respirer ;
- pression artérielle faible ;
- frissons ou tremblements ;
- confusion ;
- troubles de la parole ou de la coordination des gestes ;
- perte ou diminution du niveau de conscience ;
- convulsions ;
- tremblements ;
- sensation vertigineuse ou étourdissements ;
- nausées, vomissements ou diarrhées sévères ;
- battements de cœur rapides ou irréguliers ;
- fatigue sévère ou sensation de faiblesse.

Veillez remettre à vos patients ou à leurs aidants une Carte d'Alerte Patient (CAP) afin de les familiariser avec les symptômes du CRS et les effets indésirables neurologiques graves.

Rappelez à votre patient la nécessité de signaler immédiatement ces symptômes, de toujours garder la CAP sur lui et de la présenter à tout professionnel de santé susceptible de les prendre en charge.

La CAP indique également au patient sa possibilité de déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour obtenir des exemplaires de la CAP, contactez le département d'information médicale de Gilead au 0800 45 04 60 ou 01 46 09 41 00 ou par email : FRMed.Info@gilead.com.

8. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

La déclaration des effets indésirables après l'autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament.

Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté associé à YESCARTA®.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Pour déclarer un effet indésirable associé à YESCARTA®, contactez le département de Pharmacovigilance de Gilead au 01.46.09.41.00 ou par email : FRSafety@gilead.com.



Gilead Sciences vous informe de la collecte de données personnelles pour son fichier CRM. Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement informatisé réalisé par Gilead Sciences, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt dont le Délégué à la Protection des Données (DPD) est joignable à l'adresse DPO@gilead.com.

Conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, et de portabilité des informations qui vous concernent ainsi qu'un droit de limitation du traitement.

Vous pouvez, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement le cas échéant. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande au Pharmacien Responsable de Gilead Sciences (FRRegulatoryAffairs@Gilead.com).

Vous trouverez la totalité des informations et engagements de Gilead Sciences concernant le traitement et la protection de vos données personnelles sur la page web dédiée de Gilead Sciences : <http://www.gilead.com/about/worldwide-operations/europe/france/francais>

PLAN DE GESTION DES RISQUES

PROGRAMME D'ÉDUCATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer YESCARTA® doivent recevoir les mesures additionnelles de réduction du risque validées afin de :

- faciliter l'identification d'un CRS et des effets indésirables neurologiques et garantir une prise en charge adéquate ;
- faciliter la mise à disposition de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- déclarer les effets indésirables de manière adéquate ;
- disposer d'instructions détaillées concernant la procédure de décongélation ;
- s'assurer que 4 doses de tocilizumab par patient sont disponibles au sein de l'établissement de santé qualifié avant l'administration de YESCARTA®.

PROGRAMME D'INFORMATION DES PATIENTS

Tous les professionnels susceptibles de prescrire, dispenser ou administrer YESCARTA® doivent remettre à leurs patients la Carte d'Alerte Patient pour informer et expliquer :

- les risques de CRS et d'effets indésirables neurologiques graves associés à YESCARTA® ;
- la nécessité de signaler immédiatement tout symptôme à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion de YESCARTA® ;
- la nécessité de porter sur soi en permanence la Carte d'Alerte Patient.

Information médicale et pharmaceutique

Pour toute demande d'information médicale et pharmaceutique, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00
FRMed.Info@gilead.com

Événements indésirables et situations particulières

Pour signaler une suspicion d'évènement indésirable ou une situation particulière, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00
FRSafety@gilead.com

Réclamations pharmaceutiques

Pour toute réclamation pharmaceutique, veuillez nous contacter :

Numéro gratuit :
+ 0800 45 04 60
Accueil :
+33 (0)1 46 09 41 00



Gilead Sciences
65 quai Georges Gorse - 92100 Boulogne Billancourt
Tel +33 (0) 1 46 09 41 00 - Fax +33 (0) 1 46 09 41 06
SAS au capital de 76224,50 euros
SIREN 391 360 971 RCS Nanterre
APE 4646Z - TVA Intracomm. FR 663 913 609 71

