

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

TECARTUS (KTE-X19)
0,4 - 2 x 10⁸ cellules (ATU de cohorte)
cellules autologues CD3+ transduites anti CD19

Date : Novembre 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 mail : atu@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p>Gilead Sciences SAS 65, quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt</p> <p>Cellule ATUc Tecartus</p> <p>Tel : 0 801 902 592</p> <p>Fax : 02 46 99 03 69</p> <p>Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr</p> <p>Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr</p>
--	--

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Information et Suivi médical des patients	8
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	12
2.3	Rôle du laboratoire GILEAD SCIENCES SAS	13
3	PHARMACOVIGILANCE	14
3.1	Rôle des professionnels de santé	14
3.1.1	Qui déclare ?	14
3.1.2	Que déclarer ?	14
3.1.3	Quand déclarer ?	14
3.1.4	Comment déclarer ?	14
3.1.5	A qui déclarer ?	14
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	15
3.3	Rôle du laboratoire GILEAD SCIENCES SAS	15
3.3.1	Transmission à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont GILEAD SCIENCES SAS a connaissance	15
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	16
3.4	Rôle de l'ANSM	16
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	16
	Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	<u>19</u>
	Annexe B : Note d'information destinée au représentant légal du patient	<u>20</u>
	NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR	<u>23</u>
	Annexe C : Documents de réduction des risques à l'attention du professionnel de santé et du patient	26
	Annexe D : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations	54
	Annexe E : Fiches de suivi médical :	55

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 05/11/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à TECARTUS 0,4 - 2 x 108 cellules (ATU de cohorte) cellules autologues CD3+ transduites anti CD19 dans l'indication :

Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

En ce qui concerne le statut des essais cliniques en France, les essais en cours en France sont les suivants :

- ZUMA 2 (Lymphome des Cellules du Manteau chez l'adulte – 3 centres en France : Hôpital Saint Louis / Hôpital Haut Leveque / CHU de Rennes), *Statut : essai clos aux inclusions*
- ZUMA 3 (Leucémie Aigüe Lymphoblastique adulte – 4 centres en France : Hôpital Saint Louis / Hôpital Haut Leveque / CHU de Rennes / Institut Paoli Calmettes), *Statut : essai clos aux inclusions*
- ZUMA 4 (Leucémie Aigüe Lymphoblastique enfant / jeune adulte – 4 centres en France : Hôpital Robert Debré / Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon / Hôpital la Timone – Enfants / CHU Bordeaux - Hôpital Pellegrin), *Statut : essai ouvert aux inclusions*

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est en cours d'évaluation au niveau européen pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire sur la base des résultats de l'essai ZUMA-2.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire *GILEAD SCIENCES SAS*. Le protocole permet :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire *GILEAD SCIENCES SAS* et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le Laboratoire *GILEAD SCIENCES SAS* fournira à l'ANSM tous les 3 mois à compter de la date de l'octroi de l'ATU un état des lieux des inclusions, ainsi qu'un line-listing des cas d'effets indésirables reliés au traitement, survenus pendant la période. De plus, le laboratoire *GILEAD SCIENCES SAS* a l'obligation de transmettre à l'ANSM, 2 rapports de synthèse sur cette ATU (un à la fin de la période d'inclusion et l'autre incluant les données de suivi à 6 mois après le dernier patient traité) comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Antipoison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU.

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

4. la définition des rôles de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. Par ailleurs, les documents de réduction des risques tels que la Carte d'Alerte Patient destinée au patient, en français, sera remise au patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication de l'ATU de cohorte :

Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation est basée sur les résultats d'une étude de phase 2 (essai ZUMA -2) en ouvert, multicentrique, mono-bras, menée chez des patients adultes atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.

Les patients inclus dans cet essai avaient reçu plusieurs lignes de traitement et se trouvaient en impasse thérapeutique (aucune option thérapeutique curative) et avaient une espérance de vie limitée.

Tous les patients avaient des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques, ECG, et présentaient un score ECOG de 0 ou 1 avant administration. Les patients ayant des localisations SNC de la maladie, les patients ayant un score ECOG ≥ 2 ainsi que les patients atteints de VIH, VHB ou VHC étaient exclus de l'essai pivotale ZUMA-2. Aussi l'utilisation de TECARTUS chez ces patients nécessitent à fortiori une vigilance particulière au regard de leur vulnérabilité.

A noter qu'un cas d'hépatite fulminante d'issue fatale suite à une réactivation du VHB a été rapporté chez un patient traité par une autre thérapie cellulaire, axicabtagène ciloleuceL, dans le cadre d'un essai clinique YESCARTA. Il est recommandé d'adresser les patients infectés par le VHB à un hépatologue et de surveiller tout signe clinique ou biologique de réactivation du VHB. L'initiation de traitements antiviraux doit se faire selon les recommandations en vigueur.

Veillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (annexe A) pour la description complète des patients et les résultats d'essais.

Dans le cadre de l'ATU, TECARTUS est réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang formés au traitement par CAR-T cells. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le délivrer.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

A noter :

TECARTUS est un médicament de thérapie génique et doit ainsi répondre à la réglementation afférente aux médicaments de thérapies géniques. Aussi, seuls les hôpitaux bénéficiant d'une autorisation permettant

l'utilisation, la conservation et la manipulation de cette thérapie génique peuvent être autorisés à prescrire TECARTUS. Cette Autorisation est délivrée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) à la demande des services hospitaliers.

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :
- Demander un PUT auprès de la Cellule ATU TECARTUS mise en place par GILEAD SCIENCES SAS
 - Prendre connaissance du PUT et notamment du Résumé des Caractéristiques du Produit, critère d'éligibilité et les documents de réduction de risque tel que le document de formation pour les professionnels de santé,
 - Vérifier l'indication de l'ATU de cohorte, et notamment que le patient est en impasse thérapeutique au regard des traitements actuellement disponibles pour le traitement de sa maladie,
 - Vérifier l'absence de contre-indication,
 - Présenter le dossier du patient en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avant de proposer d'inclure le patient dans l'ATU de cohorte TECARTUS,
 - S'assurer qu'un environnement sécurisé [notamment relatif à la gestion des Syndrome de Relargage Cytokinique (SRC ou également communément qualifié de « Cytokine Release Syndrome – CRS ») et des toxicités neurologiques] soit mis en place avant l'administration de TECARTUS au patient, en garantissant l'implication d'un neurologue et d'un réanimateur, ainsi que d'un infectiologue pour la prise en charge entres autres des cytopénies liées aux CAR T Cells,
 - S'assurer que le centre dans lequel il exerce, dispose d'un accès immédiat au tocilizumab et qu'un équipement d'urgence pourra être disponible avant la perfusion et au cours de la phase de récupération,
 - Compléter la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (a) ou en version papier en cas d'impossibilité de connexion (b) :
 - a/ Se connecter sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte pour créer un compte. Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée.
 - Le pharmacien reçoit un courriel afin de créer à son tour son compte.
 - Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien créés :
 - Le médecin prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement.
 - Une alerte par courriel sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.

OU

b/ Compléter la fiche papier de demande d'accès au traitement (cf. Annexe E1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATUc TECARTUS- Euraxi Pharma

Cellule ATUc Tecartus

Tel : 0 801 902 592

Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr

Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Dès que l'accord pour le traitement d'un patient par TECARTUS aura été statué, GILEAD SCIENCES SAS envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les

initiales du patient ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'accès du patient à la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

NB : Le numéro du patient sera attribué lors de l'enregistrement dans le système informatique Kite Konnect mis en place pour l'ATU de cohorte.

Modalités d'identification des Centres habilités à prescrire le TECARTUS dans le cadre de l'ATU de cohorte

Compte tenu du risque de Syndrome de Relargage Cytokinique (SRC ou également communément qualifié de « Cytokine Release Syndrome – CRS ») et de toxicités neurologiques, pouvant être rapidement fatals, TECARTUS n'est disponible que dans des centres garantissant un accès suffisamment sécurisé au TECARTUS avec un ensemble d'autres prérequis (incluant la qualité de la leucaphérèse).

Définition Centres qualifiés

Centres qualifiés pour l'utilisation de CAR T Gilead, répondant aux critères requis pour la fabrication de TECARTUS et répondant aux critères décrits dans l'arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation des médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés.

Les patients relevant des indications de l'ATU de cohorte de TECARTUS hors de ces centres hospitaliers devront dans la mesure du possible être transférés dans ces centres.

La collégialité de la décision de la mise sous traitement sera obtenue dans le cadre de la RCP locale.

2.1.2 Information et Suivi médical des patients

Procédures	Première visite (décision de mise sous traitement par TECARTUS)	Leucaphérèse	Chimiothérapie préparatoire					Administration et période suivant l'administration		Suivi Post Traitement (chaque visite est calculée à compter du J0)					
	Dans les 28 jours précédant la leucaphérèse		Dans les 5 jours suivant la confirmation d'éligibilité	-5	-4	-3	-2	-1	0	Jours 1 à 10	Semaine 2 (± 2 jours)	Semaine 4 (± 3 jours)	Mois 2 (± 1semaine)	Mois 3 (± 1semaine)	Mois 6 (± 1 semaine)
Dossier évalué en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avant toute demande d'accès au traitement	X														
Vérification des critères d'éligibilité	X Tel que défini dans Fiche de demande d'accès au traitement							X Tel que défini dans Fiche d'administr ation du traitement							
Examen physique (y compris signes vitaux)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen par un neurologue	X Dès que possible et avant l'administration du traitement														
Taille et poids	X	Poids						Poids							
IRM cérébral	X														
Score ECOG	X	X	X					X		X	X	X	X	X	X
ECG et Echographie cardiaque	X						X								
Evaluation par imagerie de la maladie par PET scan	X										X		X	X	
Numération globulaire complète avec NFS	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Prise de sang pour : LDH, électrolytes, paramètres rénaux et hépatiques, glycémie	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Test de grossesse (sérum ou urine)	X												X		
Protéine C réactive (CRP) et protéine D	X	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X
Leucaphérèse		X													
Fludarabine/Cyclophosphamide			X	X	X										
Perfusion de TECARTUS								X							
Traitements concomitants / Déclaration d'effet indésirable ou de	X	X													
Remplir les fiches du PUT	Fiche de demande d'accès au traitement	Fiche d'administration du traitement							Fiches de suivi et d'évaluation de la réponse						

2.1.2.1 Première visite – Demande d'accès au traitement

Lors de cette visite, le médecin :

- S'assure que le dossier du patient a été évalué en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire validant que le patient est en impasse thérapeutique au regard des traitements actuellement disponibles pour le traitement de sa maladie (remplir le tableau des traitements antérieurs) avant de proposer d'inclure le patient dans l'ATU de cohorte TECARTUS,
- Confirme l'absence de contre-indication au traitement,
- Remplit la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (a) ou en version papier en cas d'impossibilité de connexion (b) :
 - a/ Se connecter sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte pour créer un compte. Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée.
 - Le pharmacien reçoit un courriel afin de créer à son tour son compte.
 - Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien créés :
 - Le médecin prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement.
 - Une alerte par courriel sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.

OU

- b/ Compléter la fiche papier de demande d'accès au traitement (cf. Annexe E1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATUc TECARTUS - Euraxi Pharma.

Cellule ATUc Tecartus

Tel : 0 801 902 592

Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr

Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Une fois que la demande d'accès est validée par GILEAD SCIENCES SAS :

- Remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné(e) la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament ainsi que la Carte D'Alerte Patient destinée au patient,
- Explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- Informe le patient qu'il doit être hospitalisé pendant 10 jours, suivi quotidiennement pendant les 21 jours suivant la perfusion et qu'il doit rester à proximité du centre où le CART cell a été administré pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion,
- Etablit une ordonnance de TECARTUS,
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- S'assure de l'accord du patient pour le traitement de ses données personnelles dans le cadre de la production de TECARTUS et collecte sa signature dans le formulaire qui explique comment ses données personnelles seront utilisées.
- S'assure de la mise en place d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer ou

chez les hommes dont la partenaire est en âge de procréer.

2.1.2.2 Leucaphérèse

S'assurer de l'absence de signe d'infection au moment de la leucaphérèse.

Les leucocytes des patients nécessaires à la fabrication de TECARTUS sont collectés par leucaphérèse. Après confirmation de l'éligibilité du patient, GILEAD SCIENCES SAS confirme avec le médecin la date de leucaphérèse.

A cette date, le médecin organise la leucaphérèse dans le centre qualifié en accord avec les procédures en vigueur.

Les cellules obtenues sont envoyées au site de production en accord avec les consignes de GILEAD SCIENCES SAS.

La cible des cellules mononuclées obtenues par leucaphérèse est d'environ 5 à 10 x 10⁹ cellules mononuclées (12 à 15 litres d'aphérèse).

2.1.2.3 Chimiothérapie préparatoire

S'assurer de l'absence de signe d'infection et de fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques et cliniques avant de débiter la chimiothérapie préparatoire :

Une chimiothérapie préparatoire consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m² IV et fludarabine 30 mg/m² IV doit être administrée au 5ème, 4ème et 3ème jour avant la perfusion de TECARTUS. Chaque traitement doit être administré en accord avec le Résumé des Caractéristiques Produit respectif et après avoir vérifié notamment la numération formule sanguine, l'état clinique (score ECOG) et les signes vitaux du patient.

La chimiothérapie préparatoire de fludarabine et cyclophosphamide est décrite ci-dessous (restant sous la responsabilité et les directives du centre de soins).

NB : L'hydratation du patient pour la prise de cyclophosphamide peut également se faire en accord avec les procédures en vigueur dans le site.

Hydratation par perfusion IV de 1 L de NaCl 0,9% donné avant de perfuser le cyclophosphamide suivi par:

- Cyclophosphamide 500 mg/m² IV sur 60 minutes
- Fludarabine 30 mg/m² IV sur 30 minutes
- Perfusion d'un litre supplémentaire de NaCl 0,9% après la perfusion de fludarabine
- Le volume d'hydratation IV nécessaire, l'administration potentielle de solutés de remplissage et/ou l'utilisation de MESNA se feront selon les recommandations locales du centre de soins. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du MESNA avant administration.

Il doit être rappelé aux patients de boire abondamment pendant les 24 h suivant la chimiothérapie (environ 2 litres par 24h). D'une façon générale, les patients doivent rester hydratés sous surveillance afin d'éviter une surcharge liquidienne.

2.1.2.4 J0 – Administration du traitement

Durant cette visite, le médecin :

- S'assure que le dossier du patient a été évalué en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire validant que le patient a reçu les traitements recommandés pour sa maladie (remplir le tableau des traitements antérieurs) avant de proposer d'inclure le patient dans l'ATU de cohorte TECARTUS,

- S'assure de l'hospitalisation du patient pendant au moins 10 jours après l'administration de TECARTUS,
- S'assure de l'absence de signe d'infection et de fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques :
 - Fièvre >38°C dans les 72 heures précédant l'administration de TECARTUS.
 - CRP > 100 mg/L à tout moment entre la demande d'ATU et le début de chimiothérapie de conditionnement
 - Taux de leucocytes ou NFS évoquant la survenue d'un processus infectieux entre la demande d'ATU et l'injection de TECARTUS (ex : taux de leucocytes > 20 000, augmentation rapide du taux de leucocytes ou NFS avec pourcentage élevé de polynucléaires neutrophiles)
- En l'absence d'une source d'infection identifiée, il est conseillé de suivre les instructions décrites ci-après avant de traiter par TECARTUS,
- S'assure de l'absence de contre-indications qui auraient pu apparaître depuis la première évaluation,
- Vérifie que l'identité du patient figurant sur la cassette et la poche de TECARTUS correspond au patient,
- Vérifie la bonne administration et tolérance de la chimiothérapie préparatoire,
- Vérifie la disponibilité du tocilizumab,
- S'assure de l'utilisation d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes dont la compagne est en âge de procréer,
- Informe si possible le médecin traitant,
- Remplit la fiche d'administration du traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe E2). Pour chaque fiche renseignée, un courriel d'alerte est envoyé au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexes E2) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATUc TECARTUS – Euraxi Pharma. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

- ,
- Une prémédication à base de paracétamol 500-1000 mg par voie orale et diphenhydramine 12,5 à 25 mg par voie intraveineuse (i.v.) ou per os, environ 1 heure avant la perfusion de TECARTUS est recommandée,
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée, car elle peut altérer l'activité de TECARTUS.

Conduite à tenir en l'absence d'une source d'infection identifiée

- Avis spécialisé en infectiologie
Le médecin spécialiste pourra considérer nécessaire de réaliser les examens suivants :
 - Scanner thorax, abdomen, pelvis (TAP) avec injection si possible
 - Réaliser si possible le bilan ci-dessous avant de débiter l'administration d'antibiotiques si cela est cliniquement faisable :
 - Hémocultures répétées x 2 (en milieu aérobie et anaérobie) et bandelette urinaire et ECBU.
 - Toutes les voies veineuses tel que les cathéters veineux centraux doivent être examinées pour détecter tout signe d'infection et des cultures supplémentaires doivent être réalisées sur le cathéter.
 - Consultation ORL avec recherche d'infections virales (écouvillons)
 - Prélèvements sanguins pour mise en cultures et marqueurs fongiques selon le cas

- Prélèvement de sérologies virales appropriées (par exemple, CMV). Si une atteinte infectieuse du système nerveux central est soupçonnée, une imagerie cérébrale appropriée et une ponction lombaire, cytologie, culture, coloration de Gram et PCR virale doivent être effectuées.
- Tout examen complémentaire en fonction des signes ou symptômes doit être effectué selon les indications cliniques.

2.1.2.5 Visites de suivi à J1-J10, S2, S4, M2, M3 & M6

Lors de chaque visite de suivi, le médecin

- Identifie tout effet indésirable ou situation particulière et remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable si applicable (Annexe E5),
- Remplit le formulaire de déclaration de grossesse le cas échéant (Annexe E6)
- Remplit la fiche de suivi et d'évaluation de la réponse (Annexe E4) au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe E2). Pour chaque fiche renseignée, un courriel d'alerte est envoyé au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexes E2) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATUc TECARTUS – Euraxi Pharma. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

Après l'administration du traitement, les données collectées dans le cadre de l'ATU seront incluses dans un registre de suivi à long terme (15 ans).

2.1.2.6 Fiche de non-administration du traitement

Si le patient ne peut pas recevoir TECARTUS, quelle qu'en soit la raison, le médecin hospitalier prescripteur doit compléter la fiche de non-administration du traitement (Annexe E3) au format électronique directement sur le site internet. Pour chaque fiche renseignée, un courriel d'alerte est envoyé au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexes E3) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATU TECARTUS – Euraxi Pharma. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à GILEAD SCIENCES SAS un PUT de TECARTUS, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

Cellule ATUc Tecartus

Tel : 0 801 902 592

Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr

Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Après avoir reçu de GILEAD SCIENCES SAS l'avis favorable d'accès au traitement avec les initiales du patient, le pharmacien peut dispenser le médicament sur ordonnance.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable ou situation particulière qui lui serait rapporté lors du traitement.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

2.3 Rôle du laboratoire GILEAD SCIENCES SAS

GILEAD SCIENCES SAS :

- Fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place,
- Assure une permanence permettant au(x) médecin(s) prenant en charge le patient d'avoir des informations sur le produit et sa gestion (notamment potentiels effets indésirables) en se basant sur les données contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de TECARTUS,
- Assure la formation des centres,
- Réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par TECARTUS dans le cadre de l'ATU de cohorte,
- Vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications),
- Adresse, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé et confirme la date d'aphérese et de perfusion,
- Si l'accès au traitement n'est pas accepté, transmet les raisons du refus au médecin et pharmacien
- Collecte toutes les informations recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte, notamment les informations de pharmacovigilance,
- Respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- Partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Toulouse chargé du suivi national,
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national :
 - tous les 3 mois à compter du début des inclusions un état des lieux des inclusions, ainsi qu'un line-listing des cas d'effets indésirables liés au traitement, survenus pendant la période.
 - deux rapports de synthèse sur cette ATU (un à la fin de la période d'inclusion et l'autre incluant les données de suivi à 6 mois après le dernier patient traité). Un résumé de ces rapports est diffusé, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable ou situation particulière susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, y compris ceux résultants d'un surdosage, d'un mésusage, d'un abus, d'une exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse ou d'une exposition paternelle.

Les expositions au cours de la grossesse ou de l'allaitement, les erreurs médicamenteuses, manques d'efficacité et toute suspicion de transmission d'agent infectieux doivent aussi être signalés.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables et situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de déclaration de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

Cellule ATUc Tecartus

Tel : 0 801 902 592

Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr

Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Une note d'information doit être remise à chaque patient avant toute prescription. Cette note a pour objectif de l'informer pour accepter le traitement proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le TECARTUS (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Chaque patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée recevront une Carte d'Alerte Patient (CAP). Le patient devra toujours avoir sur lui sa CAP et la partager avec les professionnels de santé impliqué dans son traitement.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables et situations particulières que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables et situations particulières :

- compléter, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (Annexe B)

3.3 Rôle du laboratoire GILEAD SCIENCES SAS

GILEAD SCIENCES SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont GILEAD SCIENCES SAS a connaissance

GILEAD SCIENCES SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves et non graves ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), GILEAD SCIENCES SAS contacte l'ANSM (atu@ansm.sante.fr) sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

GILEAD SCIENCES SAS fournira à l'ANSM tous les 3 mois à compter de la date d'octroi de l'ATU un état des lieux des inclusions, ainsi qu'un line-listing des cas d'effets indésirables reliés au traitement, survenus pendant la période.

GILEAD SCIENCES SAS établit deux rapports de synthèse sur cette ATU (un à la fin de la période d'inclusion et l'autre incluant les données de suivi à 6 mois après le dernier patient traité) comprenant la description des modalités d'utilisation de TECARTUS, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves), les situations particulières et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par GILEAD SCIENCES SAS à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, GILEAD SCIENCES SAS transmet le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par GILEAD SCIENCES SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe GILEAD SCIENCES SAS de tout effet indésirable grave et non-grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par GILEAD SCIENCES SAS avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Toulouse est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec TECARTUS.

Il est destinataire (via GILEAD SCIENCES SAS) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à GILEAD SCIENCES SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 ATU nominatives

Dans le cas d'un patient ne répondant pas aux critères d'éligibilité de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM.

Pour se faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATUn par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU), en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par TECARTUS dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Dans le cadre de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

Dans le cas où un besoin de traitement est identifié dans une autre indication que le lymphome du manteau, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM. Pour se faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATUn par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU), en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

ANNEXES

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Documents de réduction des risques à l'attention du professionnel de santé et du patient

Annexe D : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Annexes E : Fiches de suivi médical :

- E1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- E2 : Fiche d'administration du traitement
- E3 : Fiche de non-administration
- E4 : Fiches de suivi et d'évaluation de la réponse
- E5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- E6 : Fiche de déclaration de grossesse

ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte

Se référer au RCP

**ANNEXE B : Note d'information destinée au
représentant légal du patient**

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE TECARTUS

Votre médecin vous a proposé un traitement par TECARTUS (dans le cadre d'une ATU de cohorte). Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le TECARTUS (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

TECARTUS est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 05/11/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du TECARTUS dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.anism.sante.fr).

Confidentialité, droits et protection de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de TECARTUS lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à GILEAD SCIENCES SAS, responsable de traitement, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, immatriculé au RCS de Nanterre sous le n°391 360 971 et feront l'objet d'un traitement informatisé.

GILEAD traite vos données en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données personnelles à l'adresse suivante DPO@gilead.com.

Votre médecin devra compléter des informations vous concernant, notamment relatives à votre état de santé, lors de la demande d'accès au traitement. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié

que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de TECARTUS avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse en charge du suivi national.

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle que modifiée en dernier lieu par la loi 2018-493 du 20 juin 2018, ainsi que du règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Votre droit à l'effacement de vos données peut être limité afin de ne pas compromettre la validité de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de ce médicament en ATU.

Ces droits s'exercent auprès de votre médecin, en effet GILEAD ne dispose pas de votre identité.

Vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par TECARTUS est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Certaines des données recueillies dans le cadre de l'ATU sont susceptibles d'être transférées au LYSARC (*The Lymphoma Academic Research Organisation – Bâtiment 2D - Centre Hospitalier Lyon Sud – 69495 Pierre-Bénite, organisme de recherche à but non-lucratif dans le domaine du lymphome*), promoteur de l'étude « DESCAR-T : registre français des patients souffrant d'une hémopathie éligibles à un traitement par CAR-T ». DESCAR-T est une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont la finalité est de collecter des données de suivi à court et long terme (15 ans) sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des CAR-T, et également d'identifier des facteurs permettant de déterminer la probabilité de réponse au traitement. Le LYSARC est responsable du traitement des données personnelles de DESCAR-T et son DPO est joignable à l'adresse suivante : dpo@lysarc.org. Les données ainsi transférées seront intégrées dans le registre DESCAR-T. Votre médecin vous fournira toutes les informations sur DESCAR-T en vous remettant une note d'information dédiée lorsqu'il vous proposera de participer à ce registre.

Vos données sont également susceptibles d'être transférées à des destinataires ou prestataires de Gilead habilités ainsi qu'à des sociétés du groupe auquel appartient GILEAD, potentiellement situés dans des pays hors de l'Union Européenne (UE) qui n'offrent pas un niveau de protection équivalent à celui appliqué au sein de l'UE. Afin d'assurer la protection de vos données et de garantir un niveau de protection adéquat, GILEAD s'engage à ne réaliser ce transfert que s'il est fondé sur (i) une décision de la Commission européenne qui le permet, (ii) des clauses contractuelles types, approuvées par la Commission européenne.

2) Informations sur TECARTUS (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également lors de la livraison de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

NOTICE : Information de l'utilisateur

Se référer à la notice

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Personne ayant présenté l'événement indésirable</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/> Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Antécédents du patient</p>	<p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-top: 5px;">Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</p> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p>par le père</p>	<p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement</p> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
--	--	--

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Événement indésirable</p> <p>Date de survenue</p> <p><i>Jour mois année</i></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Evolution</p> <p style="text-align: center;">Guérison</p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p style="text-align: center;">Sujet non encore rétabli</p> <hr/> <p style="text-align: center; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;">Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser :</p>
--	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Annexe C : Documents de réduction des risques à l'attention du professionnel de santé et du patient

TECARTUS
dispersion pour perfusion
0,4 - 2 x 10⁸ cellules (ATU de cohorte)
cellules autologues CD3+ transduites anti CD19

Brochure destinée aux professionnels de santé

INFORMATIONS IMPORTANTES RELATIVES À LA SÉCURITÉ :

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

Ce médicament n'a pas encore reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et d'une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), en particulier concernant les effets indésirables qu'il peut entraîner

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

Version 1 - ATU - Octobre 2020

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 MATIERES

1.INDICATIONS	30
2.OBJECTIF DE CETTE BROCHURE	31
3.COMMENT UTILISER CETTE BROCHURE	32
4.QU'EST CE TECARTUS?	32
5.POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER TECARTUS	33
6.RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE	34
7.RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES	39
8.SUIVI APRES LA PERFUSION DE TECARTUS	44
9.CONSEILS AU PATIENT	46
10.DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES	47
11.REFERENCES	47
Tableau 1 Signes ou symptômes associés au CRS	34
Tableau 2 Grade de CRS (excluant les effets indésirables neurologiques)	36
Tableau 3 Catégories de sévérité de CRS et recommandations de prise en charge	37
Tableau 4 Signes et Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques	39
Tableau 5 Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge	41

LISTE DES ABBREVIATIONS ET DEFINITIONS DES TERMES

Abréviation/Terme	Définition/Explication
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BTK	Tyrosine kinase de Bruton
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
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (Société Européenne de Greffe de moelle)
GVHD	<i>Graft-Versus Host Disease</i> (maladie du greffon contre l'hôte)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LHH/SAM	Lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central

1. INDICATIONS

Ce médicament n'a pas encore reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et d'une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), en particulier concernant les effets indésirables qu'il peut entraîner.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

L'administration de Tecartus peut entraîner des effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital voire être fatals, comme le Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS) et des effets indésirables neurologiques graves.

Tecartus ne sera mis à disposition des hôpitaux et centres associés qualifiés uniquement si les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont été formés sur les matériels d'éducation destinés aux professionnels de santé, et ont sur site un accès immédiat au tocilizumab.

Pour réduire le risque associé au traitement par Tecartus (cellules autologues CD3+ transduites anti CD19), les centres doivent être spécifiquement autorisés avant de commander Tecartus.

2. OJECTIF DE CETTE BROCHURE

Cette brochure est destinée à tous les professionnels de santé prescrivants, dispensant ou administrant TECARTUS

Cette brochure est destinée à fournir des informations sur les effets indésirables graves des CRS et les effets indésirables neurologiques graves associées à l'utilisation de Tecartus, y compris des recommandations pour la surveillance des CRS et des effets indésirables neurologiques ainsi que sur les modalités de déclaration de tout effet indésirable. La brochure sera axée sur la manière de gérer les symptômes associés aux CRS et aux effets indésirables neurologiques graves. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté. Chaque patient (ou la personne de confiance qu'il aura désignée) doit recevoir une carte d'alerte du patient (CAP) de leur médecin traitant afin de les informer des symptômes du CRS et des effets indésirables neurologiques graves et de la nécessité de signaler immédiatement les symptômes à leur médecin traitant. Les professionnels de santé doivent également conseiller à leurs patients de garder la CAP avec eux à tout moment et de la montrer à tout professionnel de santé qui pourrait les traiter.

Veillez lire attentivement le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la Notice destinée au patient pour plus d'information concernant ces effets et tout autre risque. Veuillez également lire cette brochure destinée aux professionnels de santé avant de prescrire Tecartus. Ceci vous permettra de mieux comprendre comment Tecartus est utilisé et vous aidera à :

- Identifier les effets indésirables graves de CRS et effets indésirables graves neurologiques et évaluer leur sévérité;
- Prendre en charge de façon appropriée, en fonction du grade de sévérité, ces effets indésirables ;
- Expliquer au patient les informations contenues dans la CAP et comment l'utiliser
- Vous assurer que les effets indésirables sont déclarés de façon adéquate et appropriée.

Les informations présentes dans cette brochure sont fournies par Gilead Sciences SAS, (ci-après dénommé Gilead), **validées par l'ANSM**, et sont à destination de tous professionnels de santé impliqués dans le traitement des patients qui reçoivent Tecartus. Pour obtenir des copies de la carte d'alerte patient et de la notice du PUT de l'ATU de cohorte, contactez le département d'information médicale de Gilead : Téléphone 0800 45 04 60 ou 01 46 09 41 00 ; Email : FRMed.Info@gilead.com.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable du PUT de l'ATU de cohorte qui doit être retournée dans les 24h auprès de la cellule ATU.

3. COMMENT UTILISER CETTE BROCHURE

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, comme décrit dans cette brochure.

4. QU'EST CE QUE TECARTUS ?

Tecartus 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-zêta 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.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).

5. POINTS IMPORTANTS À PRENDRE EN COMPTE AVANT D'ADMINISTRER TECARTUS

- Afin de réduire les risques associés au traitement Tecartus, les établissements de santé doivent être qualifiés avant de pouvoir commander Tecartus. Dans le cadre du processus de qualification, les professionnels de santé seront formés aux matériels d'éducation ; l'établissement de santé est responsable de former le personnel approprié.
- Tecartus doit être administré dans un établissement de santé qualifié. L'établissement de santé qualifié doit s'assurer d'avoir à disposition 1 dose de tocilizumab (un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6) pour chaque patient avant la perfusion de Tecartus, 2 heures avant l'administration, dans le cas où il serait requis pour traiter un CRS. Les hôpitaux doivent avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente.
- Une hospitalisation des patients est requise lors de l'administration du Tecartus et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de Tecartus. Surveiller les patients quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion de Tecartus pour détecter des signes et symptômes de CRS, effets neurologiques ou autres toxicités.
- A l'issue du suivi quotidien, le patient doit faire l'objet d'un suivi hebdomadaire, possiblement par entretien téléphonique, pour évaluer de potentiels signes et symptômes évoquant un CRS et/ou effets indésirables neurologiques, et pendant une durée laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.
- .
- Demandez aux patients de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un centre hospitalier qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.
- La Société Européenne de Greffe de moelle (EBMT) tient un registre pour le suivi des patients traités par Tecartus. Pour plus d'informations, vous pouvez contacter l'EBMT par email : registryhelpdesk@ebmt.org. L'inclusion de données dans le cadre du registre ne remplace pas l'obligation de déclaration spontanée d'effets indésirables. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable du PUT de l'ATU de cohorte qui doit être retournée dans les 24h auprès de la cellule ATU.

En raison des risques associés au traitement par Tecartus, 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 ou maladie inflammatoire non contrôlée ;
- Réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus host disease*, GVHD) active ;

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

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

Tableau 1 Signes ou symptômes associés au CRS

SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE (CRS)

N'importe quel organe peut être touché par le CRS. Les signes et symptômes suivants sont fréquents :

Fièvre	Frissons
Fatigue	Insuffisance cardiaque
Insuffisance cardiaque	Céphalées
Tachycardie	Malaise
Arythmies cardiaque	Elévation des transaminases
Dyspnée	Nausées
Hypoxie	Diarrhées
Syndrome d'hyperperméabilité capillaire	Hypotension

Un CRS est survenu chez 91 % des patients. Quinze pour cent (15 %) des patients ont présenté un CRS de Grade ≥ 3 (sévère ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours) et la durée médiane était de 10 jours (intervalle : 1 à 50 jours). Quatre-vingt-cinq pour cent de l'ensemble des patients traités ont présenté le premier CRS ou évènement neurologique dans les 7 premiers jours suivant la perfusion de Tecartus. Tous les patients (100 %) ont eu une résolution de leur CRS. Les signes ou symptômes les plus fréquemment associés au CRS parmi les patients ayant présenté un CRS incluaient la fièvre (99 %), l'hypotension (60 %), l'hypoxie (37 %), les frissons (33 %), la tachycardie (27 %), les céphalées (24 %), la fatigue (16 %), les nausées (13 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (13 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (12 %), la diarrhée (11 %) et la tachycardie sinusale (11 %).

Des effets indésirables graves ont été associés au CRS incluant l'insuffisance rénale aigüe, la fibrillation auriculaire, la tachycardie ventriculaire, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire, l'hypotension, l'hypoxie et la lymphohistiocytose hémophagocytaire/le syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM).

Une hospitalisation est requise lors de l'administration de Tecartus et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de Tecartus pour détecter des signes et symptômes de CRS, effets neurologiques ou autres toxicités. Ils doivent être suivis quotidiennement jusqu'à 21 jours après la perfusion. Les patients doivent être informés de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.

Tecartus ne doit pas être administré aux patients souffrant d'infections actives ou d'une maladie inflammatoire jusqu'à leur résolution. 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.

Le CRS peut entraîner une défaillance d'organe (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire). De plus, l'aggravation d'une pathologie organique sous-jacente est possible dans le cadre d'un CRS. 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. 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.

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.

Tecartus 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 Tecartus.

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

Le Tableau 2 décrit les grades de CRS selon les critères de Lee *:

Tableau 2 Grade de CRS (excluant les effets indésirables neurologiques)	
Grade de Lee	Symptômes
Grade 1	Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise)
Grade 2	Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée Besoin en oxygène FiO ₂ < 40 % ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2
Grade 3	Symptôme nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène FiO ₂ ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4
Grade 4	Symptômes mettant en jeu le pronostic vital Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases)

* {Lee 2014}

Tableau 3 Catégories de sévérité de CRS et recommandations de prise en charge

Grade du CRS ^a	Soins de support	Tocilizumab	Corticoïdes	Suivi
Grade 1 <ul style="list-style-type: none"> Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, 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	<u>Si aucune amélioration après 24 h :</u> <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 FiO₂ < 40 % ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Télémetrie 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 l'indication 	<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 cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie ; se limiter à un maximum de 3 doses sur 24 heures. Maximum 4 doses au total en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS, ou en l'absence de réponse à la deuxième ou aux doses suivantes de tocilizumab, envisagez des mesures alternatives de traitement du CRS. 	<ul style="list-style-type: none"> Si aucune amélioration 24 heures après avoir initié le tocilizumab, prendre en charge comme un Grade 3. 	<u>Amélioration</u> <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 <u>Pas d'amélioration</u> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge comme un Grade 3 (ci-dessous)

<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. • Besoin en oxygène $FiO_2 \geq 40\%$ ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute 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 x2/j ou une dose équivalente en dexaméthasone (par ex., 10 mg 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 <p><u>Pas d'amélioration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un Grade 4 (ci-dessous)
<p>Grade 4</p> <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 (CVVHD) • Défaillance 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"> • Corticoïdes hautes doses : méthylprednisolone 1 000 mg/jour IV x 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 <p><u>Pas d'amélioration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'ajout d'autres immunosuppresseurs

a {Lee 2014}

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

Tableau 4 Signes et Signes ou symptômes associés aux effets indésirables neurologiques

EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES

Les signes et symptômes suivants sont fréquents :

Convulsions	Ataxie
Somnolence	Troubles de la mémoire
Céphalées	Changement de l'état mental
Confusion	Hallucinations
Agitation	Diminution du niveau de conscience
Troubles de l'élocution	Délire
Tremblements	Dysmétrie
Encéphalopathie	

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 68 % des patients d'une étude, 33% des patients ont présenté des effets indésirables de Grade ≥ 3 (sévères ou mettant en jeu le pronostic vital). Le délai médian de survenue était de 8 jours (intervalle : 1 à 262 jours). Les événements neurologiques ont été résolus pour 47 des 56 patients, avec une durée médiane de 13 jours (intervalle : 1 à 567 jours). Trois patients avaient des événements neurologiques en cours au moment du décès, dont un patient pour lequel un événement d'encéphalopathie grave a été rapporté et un autre patient pour lequel un événement d'état confusionnel grave a été rapporté. Les autres événements neurologiques non résolus étaient de Grade 2. Quatre-vingt-cinq pour cent de l'ensemble des patients traités ont présenté le premier CRS ou événement neurologique dans les 7 premiers jours suivant la perfusion de Tecartus.

Les effets indésirables neurologiques les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (51 %), tremblements (38 %), aphasie (20 %) et délire (18 %). Des effets indésirables graves, dont des encéphalopathies (26 %), une aphasie (6 %) et des convulsions (2 %) ont été rapportés chez les patients chez qui Tecartus a été administré. Des cas graves d'œdème cérébral, pouvant avoir une issue fatale, sont survenus chez les patients traités par Tecartus.

Il n'existe qu'une expérience limitée avec Tecartus 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 Tecartus et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de Tecartus pour surveiller les signes et symptômes de toxicité neurologique. Après les 10 premiers jours, 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. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les effets indésirables neurologiques présentés par les patients traités par Tecartus (voir Tableau 5 pour plus de détails). Ceux-ci incluent l'utilisation de tocilizumab (en cas de présence associée d'un CRS) et/ou de corticoïdes, pour des effets indésirables neurologiques modérés, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital, comme résumé dans le Tableau ci-dessous. Conseillez à votre patient de rester à proximité, à moins de 2 heures, d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion pour surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables neurologiques. Conseillez à votre patient de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes d'effets indésirables neurologiques apparaissent à tout moment.

Tableau 5 Détermination du grade et recommandations de prise en charge des effets indésirables neurologiques

Effets indésirables neurologiques (Evaluation du Grade selon CTCAE 4.03)	Soins de supports	CRS associé	Pas de CRS associé	Suivi
<p>Grade 1</p> <p>Par exemple :</p> <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. 	<p>N/A</p>	<p>N/A</p>	<p><u>Pas d’amélioration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre les soins de support.
<p>Grade 2</p> <p>Par exemple :</p> <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"> • Télémétrie cardiaque continue et oxymétrie de 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 	<p>CRS associé</p> <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 	<p>Pas de CRS associés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone 10 mg 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. <p><u>Pas d’amélioration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un Grade 3 (ci-dessous).

	<p>(par ex. IRM), un EEG et une ponction lombaire (avec mesure de la pression d'ouverture) en l'absence de contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'administration d'anticonvulsivants non-sédatifs en prévention des convulsions (par ex. le lévétiracétam). 	<p>symptômes de CRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si aucune amélioration n'est observée dans les 24 heures après le tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone IV toutes les 6 heures^a. 		
<p>Grade 3</p> <p>Par exemple :</p> <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 IV toutes les 6 heures^a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone 10mg IV toutes les 6 heures^a. 	<p><u>Amélioration</u> :</p> <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' évènement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement <p><u>Pas d' amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge comme un Grade 4 (ci-dessous)
<p>Grade 4</p> <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 • Ventilation mécanique peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le tocilizumab comme un Grade 2 • De plus, administrer méthylprednisolone 1000mg/jour IV x3 jours^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer méthylprednisolone 1000mg/jour IV x3 jours^b 	<p><u>Amélioration</u> :</p> <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' évènement soit de Grade ≤ 1 puis diminuer progressivement <p><u>Pas d' amélioration</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager d'autres

				immunosuppresseurs
--	--	--	--	--------------------

a Ou équivalent en dose de méthylprednisolone (1 mg/kg).

b Dose équivalente de dexaméthasone de 188 mg/day.

c Pas de CRS associé : Tocilizumab n'est pas indiqué

8. SUIVI APRES LA PERFUSION DE TECARTUS

- Une hospitalisation est requise lors de l'administration de Tecartus et pendant au moins les 10 premiers jours après l'administration de Tecartus et un suivi quotidiennement les 21 premiers jours après la perfusion pour détecter des signes et symptômes de potentiels CRS, effets indésirables neurologiques et autres toxicités.
- A l'issue du suivi quotidien, le patient doit faire l'objet d'un suivi hebdomadaire, possiblement par entretien téléphonique, pour évaluer de potentiels signes et symptômes évoquant un CRS et/ou effets indésirables neurologiques, et pendant une durée laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.
- Les patients restent à proximité (à moins de 2 heures) d'un établissement de santé qualifié, pendant 4 semaines, afin de surveiller l'apparition de signes ou symptômes d'effets indésirables associés à un CRS ou à des effets indésirables neurologiques.
- Si les patients développent des signes ou symptômes de CRS ou d'effets indésirables neurologiques, ils doivent être informés qu'ils doivent se rendre immédiatement au centre qualifié (ou l'hôpital le plus proche si le trajet est considéré risqué) pour évaluer la nécessité d'hospitalisation et la prise en charge incluant soins de supports et l'utilisation de tocilizumab et/ou corticoïdes.

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.

GENERAL	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 Tecartus ?		

9. CONSEILS AU PATIENT

Parlez à votre patient du risque de CRS et d'effets indésirables neurologiques. Un diagnostic précoce et la prise en charge adéquate sont essentiels pour réduire les risques de complications mettant en jeu le pronostic vital. 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 Tecartus et si elle est élevée, ils doivent consulter leur médecin immédiatement ;
- difficultés à respirer ;
- frissons ou tremblements ;
- confusion ;
- 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 CAP. Dites à votre patient de toujours avoir sur lui sa CAP et de partager la CAP avec les professionnels de santé impliqués dans son traitement.

Après la perfusion de Tecartus, conseillez à votre patient de 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.

10. DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES

La déclaration des effets indésirables est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable du PUT de l'ATU de cohorte qui doit être retournée dans les 24h auprès de la cellule ATU.

11. REFERENCES

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124 (2):188-95.

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 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.

Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des attachés régionaux et des chefs de projets.

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 à l'adresse : privacy@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 : <https://www.gilead.com/privacy-statements/french-translation>

Version 1- ATU – Septembre 2020¶

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM¶

Veillez consulter le Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU de cohorte, le Résumé des Caractéristiques du Produit Tecartus (ATU de cohorte), la Notice et la Brochure à destination des professionnels de santé. Pour obtenir ces documents, contactez le département d'information médicale de Gilead¶

Téléphone 0800 45 04 50 ou 01 46 09 41 00¶

Email : FRMed.info@gilead.com¶

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du Médicament¶

¶

¶

¶

TECARTUS est une marque déposée de Kilo Pharma, Inc.¶

GILEAD est une marque déposée de Gilead Sciences, Inc.¶

¶ Saut de colonne ¶



INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ¶

- Ce patient a reçu une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées, pouvant conduire à un syndrome de relargage cytokinique et à des effets indésirables neurologiques graves, voire fatals. Le syndrome de relargage cytokinique peut occasionner des défaillances d'organe.¶
- MISES EN GARDE[®]: syndrome de relargage cytokinique et effets indésirables neurologiques. Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit.¶

¶ Saut de colonne ¶

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ (suite)¶

- Évaluer le patient à la recherche de signes ou symptômes de syndrome de relargage cytokinique et d'effets indésirables neurologiques.¶
- Consulter la Brochure à destination des professionnels de santé sur la façon de prendre en charge le syndrome de relargage cytokinique et les effets indésirables neurologiques.¶
- **Contactez immédiatement le médecin hématalogue du patient pour plus d'informations.**¶

¶ Saut de colonne ¶

TECARTUS (ATU de cohorte)¶
cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19¶

Carte d'Alerte Patient¶

Emportez cette carte avec vous si vous êtes hospitalisé(e) ou si vous consultez un médecin autre que votre hématalogue¶
¶ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.¶

Assurez-vous d'informer tous les professionnels de santé que vous consultez que vous êtes traité(e) avec une immunothérapie constituée de cellules T autologues et MONTREZ-LEUR-CETTE CARTE.¶

¶ Saut de colonne ¶

COORDONNÉES DE MON HÉMATOLOGUE ET DATE DE LA PERFUSSION¶

¶ Saut de colonne ¶

Nom de l'hématologue¶

Numéro de téléphone¶

Numéro de téléphone en dehors des heures de consultation* (numéro d'urgence)¶

Mon nom et numéro de téléphone¶

Date de la perfusion de Tecartus¶

¶

Numéro de lot du produit¶

RAPPELS IMPORTANTS POUR LES PATIENTS¶

- Si vous présentez de la fièvre, des nausées sévères, des vomissements, des diarrhées, de la fatigue ou si tout autre nouveau symptôme apparaît, en particulier l'un des signes mentionnés sur cette carte, prévenez immédiatement votre équipe soignante ou tout professionnel de santé disponible.¶
- Ne traiter aucun de ces signes avec des médicaments (incluant ceux disponibles sans ordonnance ou des compléments à base de plantes/alimentaires) sans l'autorisation préalable de votre professionnel de santé.¶

¶

¶

RAPPELS IMPORTANTS POUR LES PATIENTS (suite)¶

- Tecartus peut provoquer des effets indésirables graves dans différentes parties de votre corps. Ces symptômes peuvent mettre en jeu le pronostic vital, voir même être fatals, et doivent être immédiatement pris en charge.¶
- **Des symptômes qui paraissent légers peuvent rapidement s'aggraver.**¶
- **Les symptômes peuvent être retardés et survenir plusieurs semaines après la perfusion.**¶

¶

¶ Saut de colonne ¶

Appelez votre professionnel de santé dès que vous constatez l'un de ces symptômes¶

¶ Saut de colonne ¶

Effets indésirables neurologiques¶

- Confusion¶
- Difficulté d'élocution¶
- Difficulté de compréhension¶
- Tremblements (bras ou parties du corps qui tremblent)¶
- Agitation¶
- Somnolence accrue¶
- Sensation de vertiges¶

Syndrome de relargage cytokinique¶

- Fièvre (par ex. température supérieure à 38°C)¶
- Fatigue extrême¶
- Difficulté à respirer¶
- Volume urinaire faible¶
- Nausées¶
- Vomissements¶
- Diarrhée¶
- Battements de cœur rapides ou irréguliers¶

TECARTUS,
Dispersion pour perfusion
0,4 - 2 x 10⁸ cellules (ATU de cohorte)
cellules autologues CD3+ transduites anti CD19

Guide de manipulation et d'administration

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

Version 1 - ATU de cohorte - Octobre 2020

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.

Tecartus® est strictement destiné à un usage autologue par voie intraveineuse.

Tecartus® ne doit pas être irradié car cela pourrait rendre le produit inefficace.

Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVANT DE MANIPULER OU D'ADMINISTRER TECARTUS®

Tecartus® est préparé à partir de sang autologue du patient recueilli par leucaphérèse. Le produit de leucaphérèse du patient et Tecartus® peuvent comporter un risque de transmission de virus infectieux aux professionnels de santé (PDS) manipulant le produit. En conséquence, les PDS manipulant le produit de leucaphérèse ou Tecartus® doivent donc prendre les mesures appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour prévenir toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Tecartus® contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les recommandations locales en matière de traitement des déchets biologiques doivent être respectées pour leur élimination.

Tout le matériel ayant été en contact avec Tecartus® (déchets solides et liquides) doit être manipulé et éliminé en tant que déchet potentiellement infectieux conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets biologiques.

Tecartus® doit être transporté au sein de l'établissement dans des conteneurs fermés, incassables et étanches.

À RÉCEPTION, TENIR COMPTE DES POINTS SUIVANTS

Dans le cadre du programme de qualification de Kite, les établissements de santé sont formés pour recevoir et conserver le produit fini Tecartus® selon une Procédure Opérationnelle Normalisée (SOP) de Kite.

- Tecartus® est conservé dans de la phase vapeur de l'azote liquide pendant le stockage et le transport.
- Tecartus® est livré à l'hôpital dans un dewar à sec Cryoport Express (Récipient isolé thermiquement permettant de conserver un liquide cryogénique).
- À réception, l'hôpital inspecte le dewar Cryoport pour détecter d'éventuels dégâts ou une ouverture indue
- L'hôpital vérifie l'identité du produit sur l'étiquette de l'expéditeur.
- L'hôpital vérifie si des excursions de température se sont produites pendant le transport (la température doit être restée ≤ -150 °C pendant le transport).
- Tout signe d'endommagement, d'ouverture indue ou d'excursion de température avérée doit être signalé à Gilead.
- Sortir le produit fini du dewar Cryoport : selon la SOP à laquelle le personnel concerné a été formé pendant le programme de qualification, les points suivants doivent être pris en compte lors de l'ouverture du dewar Cryoport :
 - Le produit fini doit être sorti de son étui de transport avec le plus grand soin.
 - Le produit fini doit être conservé sur de la glace sèche ou dans la phase vapeur de l'azote liquide pendant son inspection. Une fois l'inspection terminée, il doit être conservé à ≤ -150 °C dans un congélateur à azote liquide en phase vapeur.
 - Pendant l'inspection, s'assurer que l'identité du patient (ID) indiquée sur les étiquettes de la cassette et de la poche correspond bien au patient auquel le médicament est destiné.
 - Pendant l'inspection, vérifier la poche à la recherche de toute anomalie telle que fissure, déchirure ou brisure.
- Toute anomalie sur l'identité du produit ou tout signe d'endommagement doit être signalé(e) à Gilead.
- Le produit doit être conservé à l'hôpital dans un congélateur à azote liquide en phase vapeur, avec surveillance de la température pour assurer une température de conservation ≤ -150 °C jusqu'à décongélation et perfusion.

QUE FAIRE AVANT L'ADMINISTRATION DE TECARTUS®

- Vérifier que l'identité (ID) du patient correspond aux identifiants du patient qui figurent sur la cassette en métal de Tecartus®.
- La poche de perfusion de Tecartus® ne doit pas être retirée de la cassette en métal si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient prévu.
- Une fois que l'ID du patient a été confirmée, retirer la poche de perfusion de la cassette en métal.

- Vérifier que les informations du patient qui figurent sur l'étiquette de la cassette en métal correspondent à celles figurant sur l'étiquette de la poche.
- Inspecter la poche de perfusion pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre les directives locales (ou contacter immédiatement le laboratoire pharmaceutique).
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche stérile ou selon les directives locales.

COMMENT DÉCONGELER TECARTUS®

- Décongeler Tecartus® à environ 37 °C, dans un bain-marie ou à sec, jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace visible dans la poche de perfusion.
- Mélanger délicatement le contenu de la poche pour disperser les amas de cellules.
- Si des amas de cellules visibles demeurent, continuer à mélanger délicatement le contenu de la poche.
- Les petits amas de cellules doivent être dispersés en les mélangeant manuellement délicatement. Tecartus® ne doit pas être lavé, centrifugé et/ou remis en suspension dans un nouveau milieu avant la perfusion. La décongélation prend 3 à 5 minutes environ.
- Une fois décongelé, Tecartus® est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C - 25 °C). Toutefois, la perfusion de Tecartus® doit commencer dans les 30 minutes qui suivent la décongélation.

COMMENT ADMINISTRER TECARTUS®

- Le traitement par Tecartus® doit être administré au sein d'un centre qualifié par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par Tecartus®.
- Veillez à ce qu'au moins 1 dose de tocilizumab par patient et un équipement d'urgence soient disponibles avant la perfusion et au cours de la phase de récupération. Les hôpitaux doivent avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente.
- L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion.
- Tecartus® est réservé à un usage autologue uniquement.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration
- Tecartus® doit être administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse sans latex, ne possédant pas de filtre de réduction leucocytaire, dans les 30 minutes par gravité ou à l'aide d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement le contenu de la poche pendant la perfusion de Tecartus® pour empêcher la formation d'amas de cellules. La totalité du contenu de la poche de perfusion doit être perfusée.
- Une solution pour injection stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) doit être utilisée pour amorcer la tubulure avant la perfusion ainsi que pour la rincer par la suite. Lorsque le volume complet de Tecartus® a été perfusé, la poche pour perfusion doit être rincée avec 10 à 30 mL de solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) par amorçage retour pour s'assurer que le plus de cellules possibles soient perfusées au patient.

GESTION DES DÉCHETS

Tecartus® contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Suivre les recommandations locales pour la gestion des médicaments non utilisés ou des déchets biologiques.

Les matériels ayant été en contact avec Tecartus® (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés conformément aux recommandations locales pour la gestion des déchets biologiques.

Extrait du manuel HCB couvrant l'usage en confinement d'organismes génétiquement modifiés, applicable à la gestion des déchets de TECARTUS® :

- 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 conteneurs pour déchets infectieux, avec étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'OGM, le nom du service et celui de son responsable, avec son numéro de téléphone.

La traçabilité des conteneurs doit être assurée jusqu'au lieu de destruction finale.

- Pour les déchets liquides qui ne pourraient pas être autoclavés, il est possible, par exemple, d'utiliser de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) à 0,43 % de chlore actif final en contact pendant 12 heures 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 la production et/ou de l'utilisation d'OGM. L'élimination en filière DASRI est une méthode suffisante.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable du PUT de l'ATU de cohorte qui doit être retournée auprès de la cellule ATU : ATUCartus@euraxipharma.fr.

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 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.

Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des équipes commerciales et médicales.

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 à l'adresse : privacy@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 : <https://www.gilead.com/privacy-statements/french-translation>.



Gilead Sciences

www.gilead.com

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

ANNEXE D

Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Merci d'adresser ce formulaire à	
Cellule ATUc Tecartus ATUcTecartus@euraxipharma.fr Tel : 0 801 902 592 Fax : 02 46 99 03 69 Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr	TECARTUS dispersion pour perfusion ATU de Cohorte
Important : Les informations relatives au Médecin et Pharmaciens doivent impérativement être renseignées	
Médecin prescripteur Nom de Famille: Prénom: Spécialité: Etablissement : Adresse Code Postal: Ville Tél: Fax: email:	Pharmacien hospitalier Nom de Famille: Prénom: Etablissement : Adresse Code Postal: Ville Tél: Fax: email:
Tampon et signature du médecin Date : _ _ _ _ _ _ _ _	Tampon et signature du pharmacien Date : _ _ _ _ _ _ _ _
Première demande: Je souhaite recevoir copies du PUT: <input type="checkbox"/> par courrier postal: <input type="checkbox"/> par email	
Renouvellement de fiches de suivi: Je souhaite recevoir _____ copies de fiches de suivi <input type="checkbox"/> par courrier postal: <input type="checkbox"/> par email	

Annexe E : Fiches de suivi médical :

- E1. Fiche de demande d'accès au traitement
- E2. Fiche d'administration du traitement
- E3. Fiche de non administration
- E4. Fiches de suivi et d'évaluation de la réponse
- E5. Fiche de déclaration d'effet indésirable
- E6. Fiche de déclaration de grossesse

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

PATIENT'S DETAILS

Date of the Visit : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|_| (DD/MM/YYYY)

Surname (first 3 letters): |_|_|_|/ First name (first 2 letters): |_|_|/

Date of birth (MM/YYYY): |_|_|/|_|_|_|_| Gender: M F

Weight: |_|_|_|/kg and Height: |_|_|_|/cm

Reminder: the patient must receive the infusion and be monitored in a qualified healthcare facility. Patients must be hospitalized during TECARTUS administration and for at least the first 10 days after administration of TECARTUS. Patients must also remain in the vicinity (within 2 hours driving distance) of the clinical center for at least 4 weeks after administration of the CAR T cell treatment. They must be monitored daily for at least 21 days after the infusion, to look for any signs and symptoms of potentially fatal cytokine release syndrome and neurotoxicity.

Can the patient be included in an ongoing clinical trial?

- Yes (inclusion in a clinical trial must be preferred to the ATU)
 No, state reason:

Safe environment:

Names of specialists scheduled to manage urgent treatment of toxicity related to CAR T cell use

ICU specialist's name: Contact details:

Neurologist's name: Contact details:

Infectious disease specialist's name: Contact details:

Reminder: remember to inform these healthcare professionals that this information is collected as part of the ATU and of their rights over personal data, and of GILEAD's address to which they can write to exercise the said rights.

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE TECARTUS
TREATMENT ACCESS REQUEST FORM
Please send this form to Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr

Eligibility criteria for TECARTUS	
<input type="checkbox"/>	Patient age 18 or over
<input type="checkbox"/>	Relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL), after two or more lines of systemic therapy including a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor treatment.
<input type="checkbox"/>	The patient's file was assessed during the Multidisciplinary team Meeting that confirmed that the patient has received all treatments currently available for the treatment of his disease (fill in the table of previous treatments below) and that their condition is compatible with the CAR T cell risk profile.
<input type="checkbox"/>	No contraindication to lymphodepleting* chemotherapy (refer to the sections of the SmPC for the medicinal products administered).
<input type="checkbox"/>	Effective and long-term contraception for at least 6 months after the TECARTUS infusion for patients of childbearing age and in men
<input type="checkbox"/>	No known hypersensitivity to a TECARTUS excipient.

Precaution to be taken into account for TECARTUS:

<p>Due to the risks related to TECARTUS treatment, the infusion must be postponed if a patient presents any of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-resolved serious adverse reactions (in particular lung or heart involvement, or arterial hypotension), including if caused by previous chemotherapy. • Uncontrolled, active infection or inflammatory disease. • Active graft-versus host disease (GVHD).
<p><u>Central nervous system (CNS) active lymphoma</u></p> <p>No data is available on the use of TECARTUS in patients with CNS active lymphoma. As a result, the benefit risk ratio of TECARTUS has not been established in this population.</p>
<p><u>Cytokine release syndrome</u></p> <p>Almost all patients have presented with CRS to varying degrees. Severe CRS, which can be life-threatening, has been very frequently observed with TECARTUS. Ensure tocilizumab, an interleukin 6 (IL-6) receptor blocker, is available for each patient before the TECARTUS infusion.</p>
<p><u>Neurological adverse reactions</u></p> <p>Severe neurological adverse reactions, which can be life-threatening, have been observed very frequently in patients treated with TECARTUS. The patients must be monitored to detect any signs and symptoms of neurological adverse reactions</p>
<p><u>Infections and febrile neutropenia</u></p> <p>Serious infections, which can be life-threatening, have been observed very frequently with TECARTUS. The patients must be monitored to detect any signs and symptoms of infection before, during and after the TECARTUS infusion and be treated accordingly. An antibacterial prophylactic treatment must be administered according to the local recommendations. Febrile neutropenia has been observed in patients after TECARTUS infusion and may occur at the same time as CRS</p>

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

HBV reactivation

HBV reactivation, leading to fulminant hepatitis, liver failure and death in some cases, may occur in patients treated with drugs directed against B cells. A serology test for HBV, HCV and HIV must be carried out, in accordance with the clinical recommendations, before cells are collected to produce TECARTUS.

A case of fulminant hepatitis following HBV reactivation and leading to death has been reported on a clinical study subject treated with another cell therapy, axicabtagene ciloleucel. For subjects with prior HBV infection, consultation with physicians with expertise in managing HBV is advised. Close monitoring should be performed for clinical and laboratory signs of HBV reactivation. Antiviral medication should be administered as appropriate per institutional or clinical guidelines.

Prolonged cytopenia

Patients may present with cytopenia for several weeks after the lymphodepleting chemotherapy and TECARTUS infusion.

Hypogammaglobulinaemia

B-cell aplasia, causing hypogammaglobulinaemia, may occur in patients treated with TECARTUS. Hypogammaglobulinaemia has been observed very frequently in patients treated with TECARTUS.

Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may be caused by the presence of dimethylsulfoxide (DMSO) or residual gentamicin in TECARTUS.

Secondary malignant tumours

Secondary malignant tumours can develop in patients treated with TECARTUS.

Tumour lysis syndrome (TLS)

TLS, which can be severe, has been observed occasionally. In order to reduce the risk of TLS, patients with elevated uric acid or high tumour load must receive allopurinol, or another prophylactic treatment, before the TECARTUS infusion.

Previous anti-CD19 treatment

TECARTUS is not recommended in patients having relapsed with CD19-negative disease after previous anti-CD19 therapy.

Excipients

This medicinal product contains 300 mg of sodium per infusion, which is equivalent to 15% of the maximum dietary intake recommended by the WHO, set at 2 g of sodium in adults.

	Intervals to be observed
TECARTUS	. Lymphodepleting regimen The lymphodepleting regimen must be administered between the 5th and the 3rd day before administration of TECARTUS.

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

. Haematopoietic stem cell allogenic transplant

Patients having undergone allogeneic stem cell transplantation (SCT) were excluded in the ZUMA-2 clinical trial, and no data on the administration of TECARTUS is available in these patients. No recommendation can be made on the intervals to be observed between the allograft and TECARTUS administration. This must be discussed collegiately on a case per case basis.

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

DISEASE STATUS

• **Histologically-confirmed mantle cell lymphoma:**

Yes No

Date of first diagnosis: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| (DD/MM/YYYY)

• **Disease sub-type:**

- Classic MCL
- Blastoid MCL
- Other:
- Unknown

• **IHC Ki-67:**

• State disease stage (Lugano Classification, 2014):

- Stage 3
- Stage 4

• **sMIPI** (simple Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index):

- Low risk
- Intermediate risk
- High risk
- Unknown

• **Tumour burden** (at least one lesion of over 10 cm diameter) Yes No

• **Medullar relapse** Yes No

– Date of last relapse: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_| (DD/MM/YYYY)

– State the total number of relapses: _____

• **Relapse after haematopoietic stem cell transplantation :** Yes No

• **Refractory disease**

• Primary: Yes No

• **Tumour cytogenetic anomalies and immunophenotypic characteristics**

Were additional techniques used to characterize the lymphoma?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Date sample taken	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _ (DD/MM/YYYY)
Sampling site
Technique used

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE TECARTUS
TREATMENT ACCESS REQUEST FORM
Please send this form to
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr /Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr

Results <u>Specify the anomalies where applicable</u> 	<u>Translocation t(11;14):</u> <input type="checkbox"/> <u>yes</u> <input type="checkbox"/> <u>no</u> <u>Cyclin D1 gene overexpression:</u> <input type="checkbox"/> <u>yes</u> <input type="checkbox"/> <u>no</u> <u>TP 53 Mutation</u> <input type="checkbox"/> <u>oui</u> <input type="checkbox"/> <u>non</u>
--	--

--	--

• **Vital signs**

Temperature: |_|_|. |_|°C
 Blood pressure: systolic/diastolic: |_|_|_| / |_|_|_| mmHg
 Heart rate: |_|_|_| bpm Oxygen saturation: |_|_|_| %

ECOG score: |_|_|

• **Comorbidities** Yes- Fill in the table below No

(Including HIV, HBV, HCV, etc.)

Comorbidity	Date of diagnosis (DD/MM/YYYY)	Details
	//_	
	//_	
	//_	
	//_	
	//_	
	//_	
	//_	
	//_	

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

- **Concomitant medications** Yes- Fill in the table below No

INN (drug name)	Dosage	Indication

- **Previous and current treatment(s) for the disease**

List of chemotherapy treatments:

	PRODUCTS or PROTOCOLS	START DATE	STOP DATE	REASON FOR DISCONTINUATION (progression, toxicity, other, etc.) Assessment of response by the investigator when this line is stopped/Clinical outcome
1 st line/...../...../...../.....	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR.
2 nd line/...../...../...../.....	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR
3 rd line/...../...../...../.....	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE TECARTUS
TREATMENT ACCESS REQUEST FORM
Please send this form to Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr /Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr

4th line and higher/...../...../...../.....	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR
---	----------------------------------	-------------------	-------------------	---

Haematopoietic stem cell transplant: _____ NA

Date: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| (DD/MM/YYYY)

Source:

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

ASSESSMENT TO BE CARRIED OUT BEFORE TREATMENT ACCESS REQUEST

	Date (dd/mm/yyyy)	Result	Unit	Normal range (upper and lower limits)	Cause if value is abnormal
ECG	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	NA	NA	
Heart ultrasound	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	NA	NA	Ejection Fraction: ____%
PET scan	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	NA	NA	
Brain MRI	___/___/___	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	NA	NA	
WBC	___/___/___	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Haemoglobin	___/___/___	_ _ _ _	g/dL	___ / ___	
Absolute lymphocyte count	___/___/___	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Absolute neutrophil count	___/___/___	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Platelets	___/___/___	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Na	___/___/___	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
K	___/___/___	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
Cl	___/___/___	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
LDH	___/___/___	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Creatinine clearance (estimated by the Cockcroft Gault formula)	___/___/___	_ _ _ _	mL/min	NA	
Serum ALT	___/___/___	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Serum AST	___/___/___	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Total bilirubin	___/___/___	_ _ _ _	µmol/L	___ / ___	
CRP	___/___/___	_ _ _ _	mg/L	NA / ___	
Ferritin	___/___/___	_ _ _ _	µg/l	___ / ___	
Glucose	___/___/___	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
Urinary Positive Pregnancy test (only for woman with potential of child bearing)	___/___/___	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA		NA	<u>NA</u>

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

I, the undersigned, Dr _____, hereby undertake to

- comply with all instructions in the PTU and SmPC, especially the pharmacovigilance obligations and the adverse reaction reporting procedures
- inform the patient before the start of treatment and hand them the leaflet, the information note, the patient alert card and information for patients
- send all follow-up forms including the adverse reaction and pregnancy report forms to the TECARTUS ATU Unit.
- inform the patient and their family as to the risks identified and the symptoms of any major adverse reactions identified with administration of CAR T cells, especially the risk related to cytokine release syndrome (CRS) and to neurotoxicity

The patient must be well aware that they should inform their doctor immediately in the event of CRS or neurological symptoms occurring after TECARTUS infusion.

They should also be informed that they must be hospitalised for at least 10 days after administration of TECARTUS with regard to the increased risk of toxicity after CAR T cell administration, especially the risk of potentially fatal cytokine release syndrome and neurotoxicity. They must also remain in the vicinity (within 2 hours driving distance) of the clinical center for at least 4 weeks after administration of the CAR T cell treatment.

They must be monitored daily for at least 21 days after the infusion, to look for any signs and symptoms of potentially fatal cytokine release syndrome, neurological events and other toxicity.

- inform the patient and their family that any plans to start a family after treatment with TECARTUS must be discussed with the attending physician;

- It is recommended that all female patients of childbearing capacity or any male patients with partners of childbearing capacity use effective contraception 1 month before treatment administration and for up to 6 months after TECARTUS administration, bearing in mind that the data are insufficient to be able to issue any official recommendations on how long contraception should be used for;

- ask female patients of childbearing capacity to have a blood pregnancy test in the month before administration of TECARTUS treatment, then every month for 6 months;

- I hereby certify that I have informed the medical team overseeing the patient (especially the ICU specialist, the neurologist and the infectious disease specialist) that their personal information is forwarded to Gilead Sciences SAS, that they are entitled to exercise their rights over their personal data, and of the address for writing to Gilead Sciences SAS in order to exercise the said rights. These physicians do not object to their data being collected and processed as part of the ATU.

ANNEXE E1 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Prescribing physician Surname: First name: Specialty: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:	Hospital pharmacist Surname: First name: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:
Physician's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _	Pharmacist's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _

TREATMENT ACCESS REQUEST FORM

Please send this form to

Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

SECTION TO BE FILLED IN BY GILEAD

Need for further information

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Decision

Request accepted

Request refused

Reason:.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Name:

Date: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Signature

Fiche administration du traitement

ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|

NB: The information note must be sent to the patient before TECARTUS is prescribed

Reminder: the patient must receive the infusion and be monitored in a qualified healthcare facility. Patients must be hospitalised during TECARTUS administration and for at least the first 10 days after administration of TECARTUS. Patients must remain within the proximity (within 2 hours driving distance) of the clinical center for at least 4 weeks after administration of the CAR T cell treatment. They must be monitored daily for at least 21 days after the infusion, to look for any signs and symptoms of potentially fatal cytokine release syndrome and neurotoxicity.

EXAMINATION BY A NEUROLOGIST

Opinion date: |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

Opinion:
.....
.....

EXAMINATION BY AN INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST IF NECESSARY

Opinion date: |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

Opinion:
.....
.....

LEUKAPHERESIS

Weight: |_|_|_|.kg

- Compliance with the eligibility criteria as described in the access request form
- No clinical or biological signs of infection
- No data is available to date in patients having received TECARTUS after stem cell allogeneic transplantation. As a precautionary measure, leukapheresis must be carried out at least 12 weeks after the allogeneic stem cell transplantation
- Physical examination carried out including assessment of ECOG score
ECOG score: 0 1 2 3 4

**ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS**

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |__|__|__|__|__|__|

Pre-leukapheresis blood test					
	Date (dd/mm/yyyy)	Result	Unit	Normal range (upper and lower limits)	Cause if value is abnormal
WBC	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Haemoglobin	__/__/__	_ _ _ _	g/dL	___ / ___	
Absolute lymphocyte count	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Absolute neutrophil count	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Platelets	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Na	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
K	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
Cl	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
LDH	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Creatinine clearance (estimated by the Cockcroft Gault formula)	__/__/__	_ _ _ _ . _	mL/min	NA	
Serum ALT	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Serum AST	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Total bilirubin	__/__/__	_ _ _ _	µmol/L	___ / ___	
CRP	__/__/__	_ _ _ _	mg/L	NA / ___	
Ferritin	__/__/__	_ _ _ _	µg/l	___ / ___	
Glucose	__/__/__	_ _ _ _	mmol/l	___ / ___	

Note: Corticotherapy (≥5 mg/day of prednisone or equivalent) and all other immunodeficiency therapy must be avoided during the 7 days prior to leukapheresis.

ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

CHEMOTHERAPY TREATMENTS RECEIVED PENDING TREATMENT

Treatment received pending treatment (Bridging) : Yes No

If yes, specify:

Protocol / INN	Start date (DD/MM/YYYY)	REASON FOR DISCONTINUATION (progression, toxicity, other, etc.) Assessment of response by the investigator when this line is stopped
	___/___/___	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR
	___/___/___	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR
	___/___/___	Reason for discontinuation: <input type="checkbox"/> Progression <input type="checkbox"/> Toxicity <input type="checkbox"/> Other: Response evaluation <input type="checkbox"/> PD <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> CR

CONDITIONING LYMPHODEPLETING CHEMOTHERAPY

Ensure that effective contraception is in place for women of childbearing age and men

Lymphodepleting chemotherapy regimen consisting of cyclophosphamide 500 mg/m² intravenously (IV) and fludarabine 30 mg/m² IV was administered on the 5th, 4th and 3rd day prior to the TECARTUS infusion

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR | |_|_|_|_|_|_|_|_|

Ensure there are no contraindications to lymphodepleting chemotherapy (see the sections of the SmPC for the medicinal products administered)

Follow-up after lymphodepleting chemotherapy:

Physical examination carried out including assessment of ECOG score
ECOG score: 0 1 2 3 4

- No signs of infection
- Biological monitoring
- ECG/ Echocardiography

ADVERSE REACTION / SPECIAL SITUATION

Has the patient experienced an adverse reaction or special situation (overdose, misuse/abuse, potential or confirmed medication error, exposure during pregnancy (maternal or via the partner), exposure during breastfeeding, occupational exposure, pharmaceutical complaint associated with an adverse reaction, etc.) due to the treatment under cohort ATU?

No Yes, specify:

If Yes, please fill in the adverse reaction or pregnancy report form as applicable and send it to the TECARTUS ATU Unit within 24 hours

CONCOMITANT MEDICATIONS:

Have the concomitant medications been changed since the treatment access request form was filled in?

Yes, please fill in the table below No (do not fill in the table)

INN	Dose	Treatment start date	Indication
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BEFORE THE TECARTUS INFUSION

Before administration of TECARTUS, please ensure that the following criteria are met:

ENSURE YOU HAVE TOCILIZUMAB AND AN EMERGENCY TEAM ON STANDBY BEFORE THE INFUSION AND DURING THE RECOVERY PHASE

Patient identity check: the patient's identity matches the identifiers on the TECARTUS cassette and bag.

Do not infuse TECARTUS if the patient information does not match.

Confirmation of the following criteria:

- Physical examination carried out including assessment of ECOG score
- Compliance with the eligibility criteria as described in the access request form

If the answer is yes to any of the following questions, TECARTUS administration must be delayed:

Due to the risks related to TECARTUS treatment, the infusion must be postponed if a patient presents with any of the following conditions:

- Non-resolved serious adverse reactions (in particular lung or heart involvement, or arterial hypotension), including if caused by previous chemotherapy.
- Uncontrolled, active infection or inflammatory disease.
- Active graft-versus host disease (GVHD)

ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR | | | | | | | |

Verification of the pre-infusion blood test:

Pre-infusion blood test					
	Date (dd/mm/yyyy)	Result	Unit	Normal range (upper and lower limits)	Cause if value is abnormal*
WBC	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___/___	
Haemoglobin	__/__/__	_ _ _ _	g/dL	___/___	
Absolute lymphocyte count	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___/___	
Absolute neutrophil count	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___/___	
Platelets	__/__/__	_ _ _ _	G/L	___/___	
Na	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___/___	
K	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___/___	
Cl	__/__/__	_ _ _ _	mmol/L	___/___	
LDH	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___/___	
Creatinine clearance (estimated by the Cockcroft Gault formula)	__/__/__	_ _ _ _	mL/min	NA	
Serum ALT	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___/___	
Serum AST	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	___/___	
Total bilirubin	__/__/__	_ _ _ _	µmol/L	___/___	
CRP	__/__/__	_ _ _ _	mg/L	NA / ___	
Ferritin	__/__/__	_ _ _ _	µg/l	___/___	
Glucose	__/__/__	_ _ _ _	mmol/l	___/___	
Uric acid	__/__/__	_ _ _ _		___/___	
Pregnancy test (only for woman with potential of childbearing)	__/__/__	_ _ _ _	IU/L	NA	

*If you believe that the abnormal laboratory results may be due to treatment under the ATU, please fill in the "Adverse reaction Report Form" Annex

ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |__|__|__|__|__|__|

Premedication administered around an hour before the infusion:

INN	Yes/No	Comments
Paracetamol 500-1,000 mg oral route		
Diphenhydramine 12.5 to 25 mg IV or oral		

Note: Prophylactic use of systemic corticosteroids is not recommended as it may interfere with the activity of TECARTUS

TREATMENT ADMINISTRATION

Infusion start date and time

Date (dd/mm/yyyy): __ __ / __ __ / __ __ and time (hh:min) __ __ : __ __

Pathology having delayed administration of the infusion*: Yes No

If yes, specify:

*If you believe that the pathology may be due to treatment under the ATU, please fill in the “Adverse reaction Report Form” Annex

**ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS**

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ADVERSE REACTION / SPECIAL SITUATION

(1) Has the patient experienced an adverse reaction or special situation (overdose, abuse/misuse, potential or confirmed medication error, exposure during pregnancy (maternal or via the partner), exposure during breastfeeding, occupational exposure, pharmaceutical complaint associated with an adverse reaction, etc.) due to the treatment under cohort ATU?

Yes No

If yes, specify:

.....

If Yes, please fill in the adverse reaction or pregnancy report form as applicable and send it to the TECARTUS ATU Unit within 24 hours

Especially for adverse reactions of interest mentioned below for which closer monitoring is expected, state the following on the adverse reaction report form:

- **Cytokine Release Syndrome (CRS)** Yes No
 - Specify the grade:
 - Tocilizumab administered: Yes No
 - Corticosteroids administered: Yes No

Treatment-related adverse reactions	Yes	No	If yes, confirm transmission of the adverse reaction report form	Details to be provided on the adverse reaction report form
Neurological events (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Severity grade - Time to onset - Therapeutic management, especially use of emergency treatment in the event of CRS
Tumor lysis syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Febrile neutropenia (specify the grade) and infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prolonged cytopenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypogammaglobulinaemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Viral reactivation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infection ⁽³⁾ , specify the type below and in the adverse reaction report form:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other, specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(1)For the management of adverse reactions, especially cytokine release syndrome, tumor lysis syndrome and neurological effects, please refer to the SmPC.

**ANNEXE E2 – ATU de COHORTE
TECARTUS**

TREATMENT ADMINISTRATION FORM

Please send this form to :
Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

(2) In the event of neurological toxicity, did the neurologist perform an examination?

- Yes
 No

If yes, date of the examination and results:

.....

In the event of infection, specify the type of infection in the “treatment-related adverse reactions” column. If no cause is identified, please refer to the steps to be taken in the PTU and in section 4.4 of the SmPC.

Please fill in the adverse reaction or pregnancy report form as applicable and send it to the TECARTUS cATU Unit within 24 hours

<p>Prescribing physician</p> <p>Surname: First name: Specialism: Institution: Address</p> <p>Postcode: Town Tel: Fax: Email:</p>	<p>Hospital pharmacist</p> <p>Surname: First name: Institution: Address</p> <p>Postcode: Town Tel: Fax: Email:</p>
<p>Physician’s stamp and signature</p> <p>Date: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p>Pharmacist’s stamp and signature</p> <p>Date: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>

Fiche de non administration de TECARTUS

ANNEXE E3 – ATU de COHORTE TECARTUS
TREATMENT NON-ADMINISTRATION FORM
Please send this form to : La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : https://www.ATUcTecartus.fr
Identifiant Patient Kite Konnect 9FR _ _ _ _ _ _ _ _

If your patient is unable to receive TECARTUS, please fill in this form and state the cause:

- Death
 - State date: |_|_|_|_|_|_|_|_| (DD/MM/YYYY)
 - Specify the cause:(if related to ATU treatments:*)
- Failure of leukapheresis*
- TECARTUS production failure
- Logistic issue, specify:
- Disease progression*
- Patient's decision
- Medical decision, specify:
- Adverse reaction or special situation (e.g.: pregnancy)*, specify:
.....
- Other:
 - Specify the cause: _____

* Please fill in the adverse reaction or pregnancy report form as applicable and send it to the TECARTUS ATU Unit within 24 hours

Prescribing physician Surname: First name: Specialism: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:	Hospital pharmacist Surname: First name: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:
Physician's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _	Pharmacist's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _

Fiche de suivi et d'évaluation de la réponse

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR

Reminder:

The patient must receive the infusion and be monitored in a qualified healthcare facility. Patients must be hospitalised during TECARTUS administration and for at least the first 10 days after administration of TECARTUS with regards to the increased risk of toxicity after CAR T cell administration, especially the risk of potentially fatal cytokine release syndrome and neurotoxicity.

Patients must stay within proximity of the treatment center, within two hours driving distance for at least 4 weeks after administration.

They must be monitored daily for at least 21 days after the infusion.

If patients present with signs or symptoms of cytokine release syndrome or neurotoxicity, the patient must be kept in observation until they are fully resolved.

Date of visit (dd / mm / yyyy): ____ / ____ / ____

Visit: D1 to D10 (hospitalisation for at least ten days) – only 1 form to be completed for this period

W2 W4 M2 M3 M6

PATIENT FOLLOW-UP

If patient death

➤ State date: (DD/MM/YYYY)

➤ Specify the cause:

➤ Death suspected to be related to the treatment under cohort ATU Yes⁽¹⁾ No

(1) For any adverse reaction or death suspected to be related to the treatment under cohort ATU, please fill in the adverse reaction report form

Otherwise, specify:

Physical examination:

Physical examination completed including ECOG score assessment

ECOG score:

Anomaly detected YES NO If YES, specify:

Vital signs:

Temperature °C

Blood pressure: systolic/diastolic: / mmHg

Heart rate bpm

Oxygen saturation %

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR

ADVERSE REACTIONS

Other than those described above, has the patient experienced an adverse reaction or special situation (overdose, abuse/misuse, potential or confirmed medication error, exposure during pregnancy (maternal or via the partner), exposure during breastfeeding, occupational exposure, pharmaceutical complaint associated with an adverse reaction, etc.) due to the treatment under cohort ATU?

No Yes , specify:

If Yes, please fill in the adverse reaction or pregnancy report form as applicable and send it to the TECARTUS ATU Unit within 24 hours

Especially for treatment-related adverse reactions mentioned below for which closer monitoring is expected, state the following on the adverse reaction report form (1):

- **Cytokine Release Syndrome (CRS)** Yes No
 - Specify the grade:
 - Tocilizumab administered Yes No
 - Corticosteroids administered: Yes No

Other treatment-related adverse reactions	Yes	No	If yes, confirm transmission of the adverse reaction report form	Details to be provided on the adverse reaction report form
Neurological events (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	- Severity grade - Time to onset - Use of treatment - Therapeutic management, especially use of emergency treatment in the event of CRS
Tumor lysis syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Febrile neutropenia (specify the grade) and infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prolonged cytopenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypogammaglobulinaemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Viral reactivation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infection ⁽³⁾ , specify the type of infection below and in the adverse reaction report form:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other, specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(1)For the management of adverse reactions, especially cytokine release syndrome, tumor lysis syndrome and neurological effects, please refer to the SmPC.

(2) In the event of neurological toxicity, did the neurologist perform an examination?

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUCtecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUCtecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR | | | | | | | |

Yes

No

If yes, date of the examination and results:

.....

⁽³⁾ In the event of infection, specify the type of infection in the “treatment-related adverse reactions” column. If no cause is identified, please refer to the steps to be taken in the PTU and in section 4.4 of the SmPC.

Please fill in the adverse reaction or pregnancy report form and send it the TECARTUS ATU unit within 24 hours

BIOLOGICAL MONITORING

Blood test					
	Date (dd/mm/yyyy)	Result	Unit	Normal range (upper and lower limits)	Cause if value is abnormal*
WBC	_/_/_	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Haemoglobin	_/_/_	_ _ _ _	g/dL	___ / ___	
Absolute lymphocyte count	_/_/_	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Absolute neutrophil count	_/_/_	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Platelets	_/_/_	_ _ _ _	G/L	___ / ___	
Na	_/_/_	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
K	_/_/_	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
Cl	_/_/_	_ _ _ _	mmol/L	___ / ___	
LDH	_/_/_	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Creatinine clearance (estimated by the Cockcroft Gault formula)	_/_/_	_ _ _ _ .	mL/min	NA	
Serum ALT	_/_/_	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Serum AST	_/_/_	_ _ _ _	IU/L	___ / ___	
Total bilirubin	_/_/_	_ _ _ _	µmol/L	___ / ___	
CRP	_/_/_	_ _ _ _	mg/L	NA / ___	
Ferritin	_/_/_	_ _ _ _	µg/l	___ / ___	

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS**FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM**

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Identifiant Patient Kite Konnect 9FR

Glucose	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmol/l	<input type="text"/>	
Uric acid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/L	<input type="text"/>	
Pregnancy test (only for woman with potential of childbearing)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	IU/L	NA	NA

*If you believe that the abnormal laboratory results may be due to treatment under the ATU, please fill in the "Adverse reaction Report Form" Annex

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|

CONCOMITANT MEDICATION MONITORING

Have the concomitant medications been changed since the treatment administration form was filled in?

Yes, please fill in the table below No (do not fill in the table)

INN	Dosage	Treatment start date	Indication
		_ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _	
		_ _ _ _ _ _ _ _	

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to
 La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

RESPONSE EVALUATION IN STANDARD PRACTICE

Data to be entered if available at the visit

PET SCAN

Date of the examination _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Results (according to the Lugano 2014 criteria*)	Complete response <input type="checkbox"/>
	Partial response <input type="checkbox"/>
	Stable disease <input type="checkbox"/>
	Disease progression** <input type="checkbox"/>
	Non assessable <input type="checkbox"/>

OTHER EXAMINATIONS

Type of examination: Date of the examination _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Results	
Type of examination: Date of the examination _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Results	
Type of examination: Date of the examination _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Results	

* Bruce D. Cheson et al, *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 27 (September 2014) 3059-3067

**Please fill in the adverse reaction report form as applicable and send it to the TECARTUS ATU Unit within 24 hours

ANNEXE E4 - ATU de COHORTE TECARTUS

FOLLOW-UP AND RESPONSE EVALUATION FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Identifiant Patient Kite Konnect 9FR |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Prescribing physician Surname: First name: Specialism: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:	Hospital pharmacist Surname: First name: Institution: Address Postcode: Town Tel: Fax: Email:
Physician's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _ _	Pharmacist's stamp and signature Date: _ _ _ _ _ _ _ _ _

Fiche de déclaration d'effet indésirable

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Kite Konnect Patient ID 9FR

Date of report:	Type of report: <input type="checkbox"/> Adverse reaction <input type="checkbox"/> CRS-related effect	Version: <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> F/U # _____
Physician's name:		

Patient information		
ATU number#:	Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Date of birth:
Height: <input type="checkbox"/> cm	Weight: <input type="checkbox"/> kg	
Race	<input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> African	<input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Other, specify:

ATU treatments				
Date(s) of leukapheresis:				
TECARTUS infusion / Conditioning chemotherapy	Date of first dose (DD-MMM-YYYY)	Date of last dose prior to onset of effect (DD-MMM-YYYY)	Dose with units & frequency	Total # of doses received
TECARTUS infusion		--	Has the complete bag been infused?: If not, what volume has been infused?:	--
Cyclophosphamide				
Fludarabine				

Information about the adverse reaction		
Did the subject experience a CRS of grade \geq 3? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, please start with Section 1 below If no, please start with Section 2 below	CRS onset date (DD-MMM-YYYY)	CRS resolution date (DD-MMM-YYYY)

1. CRS	
Was the effect serious? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes – fill in the severity criteria below	Outcome
Severity criteria (check all that apply) <input type="checkbox"/> Death - Date of death: (DD-MMM-YYYY) Cause: Was a post-mortem performed? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, please provide the report <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability/incapacity <input type="checkbox"/> Hospitalisation or <input type="checkbox"/> Extension of hospitalisation Date of admission (DD-MMM-YYYY): Date of discharge (DD-MMM-YYYY) <input type="checkbox"/> Congenital abnormality / Birth defect <input type="checkbox"/> Medically significant	<input type="checkbox"/> Resolved <input type="checkbox"/> Resolving <input type="checkbox"/> Not resolved <input type="checkbox"/> Resolved with sequelae Specify sequelae: <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Unknown Measure taken: <input type="checkbox"/> Administration of tocilizumab Number of doses: <input type="checkbox"/> Administration of corticosteroids

Enter the overall CRS grade as per the amended Lee criteria		
<input type="checkbox"/>	Grade 1	Symptoms are not life-threatening and require symptomatic treatment only (e.g. fever, nausea, fatigue, headache, myalgia, malaise)
<input type="checkbox"/>	Grade 2	Symptoms require and respond to moderate intervention (Oxygen requirement <40%, hypotension responsive to fluids, low dose of one vasopressor, or Grade 2 organ toxicity)
<input type="checkbox"/>	Grade 3	Symptoms require and respond to aggressive intervention (Oxygen requirement \geq 40%, hypotension requiring high dose or multiple vasopressors, Grade 3 organ toxicity, or Grade 4 transaminitis)
<input type="checkbox"/>	Grade 4	Life-threatening symptoms (Requirements for ventilator support or Grade 4 organ toxicity excluding transaminitis)

ANNEXE E5 – ATU de COHORTE

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR |

Grade 5

Death

CRS-related signs and symptoms (see page 3 for CTCAE grades)

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Kite Konnect Patient ID 9FR

Signs/Symptoms	Date of onset	Outcome	Date of resolution	CTCAE grade

CTCAE grade

Grade 1 (Mild)

Grade 2 (Moderate)

Grade 3 (Severe)

Grade 4 (Life-threatening)

Grade 5 (Fatal)

Relationship

TECARTUS	Leukapheresis	Cyclophosphamide	Fludarabine	ATU Protocol	
<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related Specify:	
If not related to TECARTUS, please provide (an) alternative cause(s) of the CRS (check all that apply)		<input type="checkbox"/> Disease progression	<input type="checkbox"/> Concurrent diseases	<input type="checkbox"/> Concomitant treatments	<input type="checkbox"/> Other Specify:

Action taken with the treatment as a result of the effect

TECARTUS	Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Treatment delayed <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect abate after the dose was reduced or the treatment was stopped?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect recur after the treatment was restarted?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Non-CRS-related adverse reaction(s)

2. Adverse reaction #1 (Non-CRS-related) Other effects can be added using the additional form below.	Date of onset (DD-MMM-YYYY)	Date of resolution (DD-MMM-YYYY)
Seriousness criteria (check all that apply) <input type="checkbox"/> Death - Date of death: (DD-MMM-YYYY) Cause: Was a post-mortem performed? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, please provide the result <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability/incapacity <input type="checkbox"/> Hospitalisation or <input type="checkbox"/> Extension of hospitalisation Date of admission (DD-MMM-YYYY) Date of discharge (DD-MMM-YYYY) <input type="checkbox"/> Congenital abnormality / Birth defect	CTCAE grade <input type="checkbox"/> Grade 1 (Mild) <input type="checkbox"/> Grade 2 (Moderate) <input type="checkbox"/> Grade 3 (Severe) <input type="checkbox"/> Grade 4 (Life-threatening) <input type="checkbox"/> Grade 5 (Fatal)	Outcome <input type="checkbox"/> Resolved <input type="checkbox"/> Resolving <input type="checkbox"/> Not resolved <input type="checkbox"/> Resolved with sequelae Specify sequelae: <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Unknown

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR | | | | | | | |

 Medically significantDid the effect occur prior to the first dose of conditioning chemotherapy? Yes No

Relationship

TECARTUS	Leukapheresis	Cyclophosphamide	Fludarabine	ATU Protocol	
<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related Specify:	
If not related to any of the above, please provide (an) alternative cause(s) of the effect (check all that apply)		<input type="checkbox"/> Disease progression	<input type="checkbox"/> Concurrent diseases	<input type="checkbox"/> Concomitant treatments	<input type="checkbox"/> Other Specify:

Action taken with the treatment as a result of the effect

TECARTUS	Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Treatment delayed <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect abate after the dose was reduced or the treatment was stopped?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect recur after the treatment was restarted?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Medical history and concomitant treatments

Medical history:	Concomitant treatments:

Relevant laboratory results and diagnostics

* Provide copies of the results or enter the data below.

Date (dd-mmm-yyyy)	Test	Result	Units	Normal range	
				Low	High

Description of the adverse reaction (use additional pages if needed)

ANNEXE E5 – ATU de COHORTE

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69
 Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR

Provide any information regarding the circumstances, the sequence of events, the diagnosis and the treatment of the effect(s) not yet specified in this form, including information about the action taken with regard to the treatment(s) and the status of the treatment at the time of this report.

Reporter information

Reporter name:

Reporter signature:

Date:

Telephone #

Fax #

Email:

 Physician Pharmacist Nurse Other, specify:

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, vous informe de la collecte et du traitement informatisé de données personnelles vous concernant et concernant les patients dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance. Gilead traite vos données personnelles ainsi que des données personnelles ou sensibles des patients directement ou par votre intermédiaire conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée et à la politique de confidentialité de Gilead, qui peut être consultée sur www.gilead.com/privacy ou qui est disponible sur demande. Les données personnelles recueillies sont réservées à l'usage du (ou des) service(s) concerné(s) et peuvent être transmises, dans des conditions assurant leur confidentialité, aux autorités de santé françaises ou étrangères, à différentes entités de Gilead, aux partenaires contractuels de Gilead, situés dans ou en dehors de l'Union Européenne. Le notificateur informera le patient concerné par le traitement de données personnelles des modalités de traitement de ses données et de ses droits. Gilead en sa qualité de responsable de traitement pourra à tout moment vous demander de justifier que la présente information a été délivrée à la personne concernée. Plus d'informations sur les droits dont vous et les patients disposez concernant vos données personnelles sont disponibles dans le Gilead Privacy Statement (déclaration de Gilead concernant la vie privée) accessible à l'adresse suivante <https://www.gilead.com/privacy-statements/french-translation>. Vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification de vos données personnelles. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à FRSafety@gilead.com. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Vos données et celles des patients seront conservées par Gilead aussi longtemps qu'autorisé selon la finalité pour laquelle elles ont été recueillies, conformément aux obligations réglementaires.

Supplemental adverse reaction report form

• Adverse reaction #2 (Non-CRS-related):

Date of onset
(DD-MMM-YYYY)Date of
resolution
(DD-MMM-
YYYY)

Seriousness criteria (check all that apply)

 Date of death: (DD-MMM-YYYY)

Cause:

CTCAE grade

 Grade 1 (Mild) Grade 2 (Moderate)

Outcome

 Resolved Resolving

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR | | | | | | | |

<input type="checkbox"/> Was a post-mortem performed? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes – <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability/incapacity <input type="checkbox"/> Hospitalisation or <input type="checkbox"/> Extension of hospitalisation Date of admission (DD-MMM-YYYY) Date of discharge (DD-MMM-YYYY) <input type="checkbox"/> Congenital abnormality / Birth defect <input type="checkbox"/> Medically significant	<input type="checkbox"/> Grade 3 (Severe) <input type="checkbox"/> Grade 4 (Life-threatening) <input type="checkbox"/> Grade 5 (Fatal)	<input type="checkbox"/> Not resolved <input type="checkbox"/> Resolved with sequelae Specify sequelae: <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Unknown
---	--	---

Did the effect occur prior to the first dose of conditioning chemotherapy? Yes No

Relationship

TECARTUS	Leukapheresis	Cyclophosphamide	Fludarabine	ATU Protocol	
<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	<input type="checkbox"/> Not related <input type="checkbox"/> Related	Specify:
If not related to any of the above, please provide (an) alternative cause(s) of the effect (check all that apply)		<input type="checkbox"/> Disease progression	<input type="checkbox"/> Concurrent diseases	<input type="checkbox"/> Concomitant treatments	<input type="checkbox"/> Other Specify:

Action taken with the treatment as a result of the effect

TECARTUS	Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Treatment delayed <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Treatment interrupted <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Treatment stopped permanently <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect abate after the dose was reduced or the treatment was stopped?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Did the effect recur after the treatment was restarted?

Cyclophosphamide	Fludarabine
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A

Medical history and concomitant treatments

Medical history:	Concomitant treatments:

Relevant laboratory results and diagnostics

* Provide copies of the results or enter the data below.

Date (dd-mmm-yyyy)	Test	Result	Units	Normal range	
				Low	High

ADVERSE REACTION REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Kite Konnect Patient ID 9FR

Description of the adverse reaction (use additional pages if needed)

Provide any information regarding the circumstances, the sequence of events, the diagnosis and the treatment of the effect(s) not yet specified in this form, including information about the action taken with regard to the treatment(s) and the status of the treatment at the time of this report.

Reporter information

Reporter name:

Reporter signature:

Date:

Telephone #

Fax #

Email:

 Physician Pharmacist Nurse Other, specify:

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, vous informe de la collecte et du traitement informatisé de données personnelles vous concernant et concernant les patients dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance. Gilead traite vos données personnelles ainsi que des données personnelles ou sensibles des patients directement ou par votre intermédiaire conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée et à la politique de confidentialité de Gilead, qui peut être consultée sur www.gilead.com/privacy ou qui est disponible sur demande. Les données personnelles recueillies sont réservées à l'usage du (ou des) service(s) concerné(s) et peuvent être transmises, dans des conditions assurant leur confidentialité, aux autorités de santé françaises ou étrangères, à différentes entités de Gilead, aux partenaires contractuels de Gilead, situés dans ou en dehors de l'Union Européenne. Le notificateur informera le patient concerné par le traitement de données personnelles des modalités de traitement de ses données et de ses droits. Gilead en sa qualité de responsable de traitement pourra à tout moment vous demander de justifier que la présente information a été délivrée à la personne concernée. Plus d'informations sur les droits dont vous et les patients disposez concernant vos données personnelles sont disponibles dans le Gilead Privacy Statement (déclaration de Gilead concernant la vie privée) accessible à l'adresse suivante <https://www.gilead.com/privacy-statements/french-translation>. Vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification de vos données personnelles. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à FRSafety@gilead.com. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Vos données et celles des patients seront conservées par Gilead aussi longtemps qu'autorisé selon la finalité pour laquelle elles ont été recueillies, conformément aux obligations réglementaires.

Fiche de déclaration de grossesse

ANNEXE E6 – ATU de COHORTE

PREGNANCY REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR | | | | | | | |

Details of the mother

Patient ATU number#:

Date of birth:

Weight:

Is the patient the partner of a man who is participating in a Gilead study or taking a Gilead product?

 Yes No Unknown

If the patient's partner is enrolled in a Gilead study, please specify:

Protocol number _____

Subject number _____

Investigator number _____

Profile of the mother

Date of birth: ____ / ____ / ____ (DD/MM/YYYY)

Or, if unknown, Age _____

Race:

 Caucasian Hispanic

Last menstrual period: ____ / ____ / ____

Weight _____

 LB KG African Asian

Expected Date of Delivery: ____ / ____ / ____

Height _____

 IN CM Other(specify) _____

Occupation: _____

Level of education: _____

Are there any relevant maternal risk factors in the home and/or work environment (such as exposure to chemicals, radiation, decreased pregnancy rate, etc.)? Yes No

If yes, please specify: _____

Maternal risk factors:

Alcohol? Yes No UnknownTobacco? Yes No UnknownRecreational drugs? Yes No UnknownOther? Yes No UnknownIs there any family history of malformation or obstetrical or hereditary problems which are relevant? Yes No

If yes, please specify:

Please describe the mother's medical history (including any endocrinological problems, recent infections or diseases which required treatment, any fertility problems or use of fertility methods): _____

Contraception (more than one can be chosen):

None Condom Surgical sterilisation (Male) (Female) Withdrawal Spermicide Infertility (Male) (Female) Unknown Diaphragm Contraceptive Rhythm method

Pregnancy due to:

Unsuccessful abstinence

Used ineffective contraception Non-systematic use of contraception

Unexpected sexual activity

Contraceptive failure

Other (specify)

If applicable, please provide HIV/HBV viral load, CD4 cell count and hepatitis severity indicators at the beginning of the pregnancy:

	Date (DD/MM/YY)	Result	Units	Not applicable	Not available
Serum HBV DNA	____ / ____ / ____	_____	Log 10 copies/ml <input type="checkbox"/> Copies/ml <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plasma HIV RNA	____ / ____ / ____	_____	Log 10 copies/ml <input type="checkbox"/> Copies/ml <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CD4 count	____ / ____ / ____	_____	Log 10 cells/mm3 <input type="checkbox"/> Cells/mm3 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PREGNANCY REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Kite Konnect Patient ID 9FR |

Profile of the mother, cont'd.

Hepatitis severity indicators:

- Compensated liver disease (Child - Pugh - Turcotte score < 7)
- Decompensated liver disease (Child - Pugh - Turcotte score ≥ 7)
- Not applicable

Previous pregnancies

Provide the number for each category of pregnancy:

Gravida (# of times pregnant)	Para (# of successful deliveries > 20 weeks gestation)	Abortus (# of foetal losses < 20 weeks gestation)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Please describe any abnormal pregnancy outcomes (elective abortions, miscarriages and malformations): _____

In the event of an abnormal previous pregnancy outcome, list all known medications used: _____

Current pregnancy

Gilead product(s) (Please specify):

Exposure to the Gilead product through: the father the mother

Product	Route	Dose	Start date	Stop date	Indication	Batch no.
			/ /	/ /		
			/ /	/ /		

What other medications has the mother used since the date of the last period?

Medicinal product	Indication	Start date (DD/MM/YYYY)	Stop date / Ongoing (DD/MM/YYYY)
		/ /	/ /
		/ /	/ /

Was a prenatal test carried out? Yes (complete below) No Unknown

PREGNANCY REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>Kite Konnect Patient ID 9FR |

Test (check all tests performed)	Date (DD/MM/YYYY)	Evidence of structural defect?		If yes, describe the defect
<input type="checkbox"/> Ultrasound	/ /	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	
<input type="checkbox"/> Amniocentesis	/ /	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	
<input type="checkbox"/> MSAFP/serum markers	/ /	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	
<input type="checkbox"/> Other: (e.g.: Chorionic villus sampling, serology tests, etc.)	/ /	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	

Current pregnancy, cont'd.

What is the status of the current pregnancy?

- Continuing Spontaneous abortion
 Elective abortion Threatened abortion
 Missed abortion Ectopic pregnancy
 Unknown False positive pregnancy test

Please complete the **Pregnancy Outcome Report - Form D**
for details of the outcome of the pregnancy

 Date of abortion / /
Details of the father (To be completed only in the event of exposure to a Gilead product via the father)

Date of birth (DD/MM/YYYY) / /

Race: African Hispanic
 Caucasian Asian
 Other (specify) _____

Occupation: _____ Level of education: _____

Father's medical history

- Unknown Tobacco Alcohol Allergies (specify) _____
 Drug abuse (specify) _____ Other (specify) _____

What drug(s) were being taken by the father at the time of conception?

Name	Route	Dose	Start date	Stop date	Indication
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

ANNEXE E6 – ATU de COHORTE

PREGNANCY REPORT FORM

Please send this form to

La Cellule ATUc Tecartus/ Tel : 0 801 902 592/Fax : 02 46 99 03 69

Courriel : ATUcTecartus@euraxipharma.fr/Site internet : <https://www.ATUcTecartus.fr>

Kite Konnect Patient ID 9FR | | | | | | | |

			/ /	/ /	
--	--	--	-----	-----	--

Reporter information

Name: _____

Type: Physician (specify) _____ Pharmacist Patient Other (specify): _____

Address:

Town: _____ Telephone: _____ Fax: _____

Postcode: _____ Email: _____

Signature: _____ Date: _____

Send the completed form to:

TECARTUS ATU Unit
ATUcTecartus@euraxipharma.fr

Email:

Tel: 0 801 902 592

Fax: 02 46 99 03 69

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, vous informe de la collecte et du traitement informatisé de données personnelles vous concernant et concernant les patients dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance. Gilead traite vos données personnelles ainsi que des données personnelles ou sensibles des patients directement ou par votre intermédiaire conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée et à la politique de confidentialité de Gilead, qui peut être consultée sur www.gilead.com/privacy ou qui est disponible sur demande. Les données personnelles recueillies sont réservées à l'usage du (ou des) service(s) concerné(s) et peuvent être transmises, dans des conditions assurant leur confidentialité, aux autorités de santé françaises ou étrangères, à différentes entités de Gilead, aux partenaires contractuels de Gilead, situés dans ou en dehors de l'Union Européenne. Le notificateur informera le patient concerné par le traitement de données personnelles des modalités de traitement de ses données et de ses droits. Gilead en sa qualité de responsable de traitement pourra à tout moment vous demander de justifier que la présente information a été délivrée à la personne concernée. Plus d'informations sur les droits dont vous et les patients disposez concernant vos données personnelles sont disponibles dans le Gilead Privacy Statement (déclaration de Gilead concernant la vie privée) accessible à l'adresse suivante <https://www.gilead.com/privacy-statements/french-translation>. Vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification de vos données personnelles. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à FRSafety@gilead.com. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Vos données et celles des patients seront conservées par Gilead aussi longtemps qu'autorisé selon la finalité pour laquelle elles ont été recueillies, conformément aux obligations réglementaires.