

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 causer.

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 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TECARTUS 0,4 - 2 x 10⁸ cellules (ATU de cohorte)

Cellules autologues CD3+ transduites anti CD19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tecartus (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) est un médicament de thérapie génique constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées *ex vivo* utilisant un vecteur rétroviral codant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un fragment variable à chaîne simple murin anti-CD19 (scFv) relié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zêta.

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient contient une dispersion de cellules CAR T anti-CD19 dans environ 68 mL, pour une dose cible de 2 x 10⁶ cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 /kg de poids corporel (intervalle : 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ cellules/kg), avec un maximum de 2 x 10⁸ cellules CAR T anti-CD19.

Excipient(s) à effet notoire :

Le produit contient 300 mg de sodium.

Chaque dose contient 0,05 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL de Tecartus.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion claire à opaque, blanche à rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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).

4.2. Posologie et mode d'administration

Tecartus doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Tecartus. Au moins une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage cytokinique (CRS) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion de Tecartus. L'établissement de santé qualifié doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente.

Il est prévu que les patients soient inclus et suivis dans un registre afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Tecartus.

Posologie

Tecartus est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4).

Une dose unique de Tecartus contient 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (intervalle : $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellules/kg), ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg dans une poche de perfusion contenant environ 68 mL de dispersion.

Il est recommandé de perfuser Tecartus 3 à 14 jours après avoir terminé la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité du traitement doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive.

Prétraitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

- Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en l'administration de cyclophosphamide 500 mg/m^2 et de fludarabine 30 mg/m^2 doit être administrée par voie intraveineuse les 5^e, 4^e et 3^e jours avant la perfusion de Tecartus.

Prémédication

- Pour minimiser les potentielles réactions aiguës à la perfusion, il est recommandé de prémédiquer les patients avec 500 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale et de 12,5 à 25 mg de diphénhydramine par voie intraveineuse ou orale (ou équivalent) environ 1 heure avant la perfusion.
- L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Surveillance après perfusion

- Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'effets neurologiques.
- À l'issue des 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.
- Les patients auront pour consigne de rester à proximité (maximum 2h de voyage) d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Patients séropositifs au virus de l'hépatite B (VHB), au virus de l'hépatite C (VHC), ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il n'existe pas de données de fabrication de Tecartus pour des patients ayant un test positif pour le VIH, une infection active par le VHB ou le VHC. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi dans cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecartus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tecartus est pour usage intraveineux seulement.

Tecartus ne doit pas être irradié. NE PAS utiliser de filtre de réduction leucocytaire.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Les professionnels de santé qui manipulent Tecartus doivent prendre les mesures appropriées (port de gants et de lunettes de protection) pour prévenir toute transmission potentielle de maladies infectieuses (voir rubrique 6.6).

Préparation de la perfusion

- 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 Tecartus 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 pour détecter toute atteinte à l'intégrité de celle-ci, avant la décongélation. Si la poche est abîmée, suivre les directives locales pour la manipulation du matériel biologique d'origine humaine (ou contacter immédiatement le laboratoire pharmaceutique).
- Placer la poche de perfusion à l'intérieur d'une deuxième poche ou selon les directives de l'établissement.
- 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 visibles de cellules 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 à 25 °C). Toutefois, la perfusion de Tecartus devrait commencer dans les 30 minutes qui suivent la fin de la décongélation complète.

Administration

- Pour usage autologue uniquement.
- Il convient de disposer du tocilizumab et d'un équipement d'urgence avant la perfusion et pendant la période de surveillance.
- Ne pas utiliser de filtre de réduction leucocytaire.
- Un accès veineux central est recommandé pour l'administration.
- Vérifier à nouveau que l'ID du patient correspond bien aux identifiants du patient qui figurent sur la poche de Tecartus.
- Amorcer la tubulure avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) avant la perfusion.

- Perfuser la totalité du contenu de la poche de Tecartus dans un délai de 30 minutes, par gravité ou au moyen d'une pompe péristaltique.
- Agiter délicatement la poche pendant la perfusion pour empêcher la formation d'amas de cellules.
- Une fois que la totalité du contenu de la poche a été perfusée, rincer la tubulure avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (0,154 mmol de sodium par mL) en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité du traitement a été administrée.

Pour les instructions sur la manipulation, l'exposition accidentelle et l'élimination du médicament, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications liées à la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité le nom du médicament, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pour une durée de 30 ans.

Généralités

Les mises en garde et précautions d'emploi de la chimiothérapie lymphodéplétive doivent être prises en compte.

Les patients doivent être suivis quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour détecter d'éventuels signes et symptômes de CRS, d'événements neurologiques et d'autres toxicités. Les médecins doivent envisager une hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion ou en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un CRS et/ou d'événements neurologiques. En cas de CRS sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, envisager un traitement en soins intensifs. A l'issue des 10 premiers jours après perfusion, il appartient au médecin de définir le suivi approprié pour le patient.

Conseiller aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion et de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes et symptômes de CRS ou d'effets indésirables neurologiques. La surveillance des signes vitaux et des fonctions organiques doit être envisagée selon la sévérité de l'effet.

Raisons pour reporter le traitement

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, cardiaques ou hypotension artérielle), y compris dus aux précédentes chimiothérapies.
- Infection ou maladie inflammatoire active, non contrôlée.
- Maladie du greffon contre l'hôte (*graft-versus host disease*, GVHD) active.

Dans certains cas, le traitement peut être reporté après l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive. Si la perfusion est retardée de plus de deux semaines après que le patient a reçu la chimiothérapie lymphodéplétive, il convient de lui administrer à nouveau la chimiothérapie lymphodéplétive (voir rubrique 4.2).

Tests sérologiques

Un dépistage sérologique du VHB, du VHC et du VIH doit être pratiqué avant de récolter les cellules pour la fabrication de Tecartus (voir rubrique 4.2).

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Tecartus ne doivent pas faire de don de sang, d'organes, de tissus, de sperme, d'ovocytes ou de cellules pour une greffe.

Lymphome actif du système nerveux central (SNC)

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'un lymphome actif du SNC défini par des cellules malignes détectables dans le liquide céphalorachidien ou des métastases cérébrales confirmées par imagerie. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de Tecartus n'a pas été établi dans cette population.

Maladie concomitante

Les patients atteints d'une maladie du SNC active ou présentant une fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque inadéquate(s) sont susceptibles d'être plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables décrits ci-dessous et nécessitent une attention particulière.

Syndrome de relargage cytokinique (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Presque tous les patients ont présenté, à des degrés divers, un CRS. Des CRS sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été très fréquemment observés avec Tecartus, dans un délai de survenue médian de 3 jours (intervalle : 1 à 13 jours). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes de ces événements, tels qu'une forte fièvre, une hypotension, une hypoxie, des frissons, une tachycardie et des céphalées (voir rubrique 4.8). Le CRS doit être pris en charge à la discrétion du médecin, en fonction de l'état clinique du patient et conformément à l'algorithme de prise en charge du CRS décrit dans le Tableau 1.

Le diagnostic de CRS requiert d'exclure les autres causes possibles de réaction inflammatoire systémique, notamment une infection.

Prise en charge du syndrome de relargage cytokinique

Au moins 1 dose par patient de tocilizumab, un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6), doit être sur site et disponible pour administration, avant la perfusion de Tecartus. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent chaque dose précédente.

Des algorithmes de traitement ont été développés pour atténuer certains symptômes de CRS ressentis par les patients traités par Tecartus. Ceux-ci incluent l'utilisation du tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, comme résumé dans le Tableau 1. 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 un traitement en soins intensifs.

Les CRS ont été associés à des défaillances d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire). En outre, une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes peut survenir dans le cadre d'un CRS. Les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque médicalement significatif doivent être pris en charge par des traitements standards de soins d'urgence et des mesures telles qu'une échocardiographie doivent être envisagées. Dans certains cas, un syndrome d'activation des macrophages (SAM) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) peuvent survenir dans le cadre de CRS.

Il convient de rechercher une lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation des macrophages (LHH/SAM) chez les patients atteints de CRS sévère ou ne répondant pas au traitement.

Tecartus continue à se développer et persiste après l'administration du tocilizumab et des corticoïdes. Les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) ne sont pas recommandés pour la prise en charge de CRS associé à Tecartus.

Tableau 1 : Détermination du grade des CRS et recommandations de prise en charge

Grade du CRS (a)	Tocilizumab	Corticoïdes
<p>Grade 1 Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).</p>	<p>Si aucune amélioration après 24 h, administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg).</p>	<p>N/A</p>
<p>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 (b).</p>	<p>Administrer le tocilizumab (c) 8 mg/kg par voie IV sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de 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 par 24 heures ; un total de 4 doses maximum 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 syndrome de relargage des cytokines. En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab.</p>	<p>Si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab, prendre en charge comme un Grade 3. En cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes et prendre en charge comme un Grade 1.</p>
<p>Grade 3 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.</p>	<p>Prise en charge identique à celle du Grade 2</p>	<p>Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures) jusqu'à ce que l'effet soit de Grade 1, puis diminuer progressivement les corticoïdes. En cas d'amélioration, la prise en charge est identique au Grade 2. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique à celle du Grade 4.</p>
<p>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).</p>	<p>Prise en charge identique à celle du Grade 2</p>	<p>Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes puis prendre en charge comme un Grade 3. En l'absence d'amélioration, envisager l'emploi d'autres immunosuppresseurs.</p>

N/A = Non applicable

(a) Lee et al 2014.

(b) Voir le Tableau 2 pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.

(c) Voir le résumé des caractéristiques du produit du tocilizumab pour plus de détails.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sévères (encéphalopathie, état de confusion ou délire, diminution de l'état de conscience, convulsions, aphasie), pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été observés très fréquemment chez les patients traités par Tecartus, dans un délai de survenue médian de 8 jours (intervalle : 1 à 262 jours) (voir rubrique 4.8).

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. Les effets indésirables de Grade ≥ 2 peuvent être pris en charge par des traitements anticonvulsivants, non sédatifs. Des algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge les patients traités par Tecartus ayant des effets indésirables neurologiques. 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 2.

Tableau 2 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge

Détermination du grade	CRS associé	Pas de CRS associé
Grade 2	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures après le début du traitement par tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement les corticoïdes. En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, prise en charge identique à celle du Grade 3.	Administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 . En cas d'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 3	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter l'administration toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement les corticoïdes. En cas d'amélioration, arrêter le tocilizumab. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, prise en charge comme pour le Grade 4.	Administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement les corticoïdes. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, prise en charge comme pour le Grade 4.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
Grade 4	Administrer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du CRS de Grade 2. Administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours de plus. En cas d'amélioration, prendre en charge comme pour	Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours. En cas d'amélioration, prendre en charge comme pour le Grade 3. En l'absence d'amélioration, envisager l'emploi d'autres immunosuppresseurs.

Détermination du grade	CRS associé	Pas de CRS associé
	le Grade 3. En l'absence d'amélioration, envisager l'emploi d'autres immunosuppresseurs.	
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	

Infections et neutropénie fébrile

Des infections sévères, pouvant engager le pronostic vital, étaient très fréquemment observées avec Tecartus (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection avant, pendant et après la perfusion et être traités en conséquence. Un traitement prophylactique antibiotique doit être administré selon les recommandations locales.

Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après la perfusion de Tecartus (voir rubrique 4.8) et peut être concomitante avec un CRS. En cas de neutropénie fébrile, rechercher une infection et prendre en charge avec des antibiotiques à large spectre, un remplissage vasculaire et d'autres traitements symptomatiques, selon l'indication médicale.

Chez les patients immunodéprimés, des infections opportunistes engageant le pronostic vital et mortelles ont été signalées, notamment des infections fongiques disséminées et une réactivation virale (par exemple : le HHV-6 et la leucoencéphalopathie multifocale progressive). La possibilité de survenue de ces infections doit être envisagée chez les patients présentant des événements neurologiques et des évaluations diagnostiques appropriées doivent être effectuées.

Réactivation virale

Une réactivation virale, par exemple réactivation du virus de l'Hépatite B (VHB), peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B et peut entraîner dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès.

Cytopénies prolongées

Les patients peuvent présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion de Tecartus et doivent être gérés conformément aux recommandations habituelles. Des cytopénies prolongées de Grade ≥ 3 ont été très fréquemment observées après la perfusion de Tecartus et incluaient thrombopénie, neutropénie et anémie (voir rubrique 4.8). Surveiller la numération-formule sanguine du patient après la perfusion de Tecartus.

Hypogammaglobulinémie

Une aplasie des cellules B, provoquant une hypogammaglobulinémie, peut survenir chez les patients traités par Tecartus. Une hypogammaglobulinémie était très fréquemment observée chez les patients traités par Tecartus (voir rubrique 4.8). L'hypogammaglobulinémie prédispose les patients à avoir des infections. Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés après le traitement par Tecartus et, en cas d'anomalie le patient doit être pris en charge en prenant des précautions contre les infections, une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif par immunoglobulines en cas d'infections récurrentes et doivent être gérés conformément aux recommandations habituelles.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris d'anaphylaxie, peuvent se produire en raison du DMSO ou de la gentamicine résiduelle présente dans Tecartus.

Tumeurs malignes secondaires

Des tumeurs secondaires malignes peuvent se développer chez les patients traités par Tecartus. Les tumeurs malignes secondaires doivent être recherchées tout au long de la vie des patients. Dans le cas où un cancer secondaire survient, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté pour qu'il puisse donner des instructions sur la collecte d'échantillons du patient en vue de leur analyse.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT, pouvant être sévère, a été occasionnellement observé. Afin de réduire le risque de SLT, les patients ayant un taux d'acide urique élevé ou une charge tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou une autre prophylaxie, avant la perfusion de Tecartus. Les signes et les symptômes du SLT doivent être surveillés et les événements doivent être pris en charge conformément aux recommandations habituelles.

Greffe antérieure de cellules souches (GVHD)

Il n'est pas recommandé que les patients ayant subi une greffe de cellules souches allogéniques et souffrant de GVHD active aiguë ou chronique reçoivent ce traitement en raison du risque potentiel d'aggravation de la GVHD par Tecartus.

Traitement antérieur par anti-CD19

Tecartus n'est pas recommandé chez les patients ayant rechuté avec une maladie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 300 mg de sodium par perfusion, ce qui équivaut à 15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS fixé à 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif peut altérer l'activité de Tecartus. L'utilisation de corticoïdes systémiques à titre préventif est par conséquent déconseillée avant la perfusion (voir rubrique 4.2).

L'administration de corticoïdes selon les recommandations sur la gestion de la toxicité n'a pas d'impact sur la croissance et la persistance des cellules CAR T.

Vaccins vivants

L'innocuité de l'immunisation par des vaccins viraux vivants, pendant ou après un traitement par Tecartus, n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétive, pendant le traitement par Tecartus et jusqu'à la restauration de l'immunité après le traitement.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de commencer le traitement par Tecartus.

Voir le résumé des caractéristiques des produits de chimiothérapie lymphodéplétive pour toute information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent la chimiothérapie lymphodéplétive.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'exposition pour établir des recommandations sur la durée d'utilisation d'une contraception après le traitement par Tecartus.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Tecartus chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si Tecartus est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Le risque de transmission de Tecartus au fœtus par le placenta n'est pas connu. D'après son mécanisme d'action, si les cellules transduites passent la barrière placentaire, elles peuvent avoir un effet toxique sur le fœtus, y compris une lymphopénie en cellules B. Par conséquent, Tecartus n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes enceintes doivent être averties des risques potentiels pour le fœtus. Toute grossesse après traitement par Tecartus doit être discutée avec le médecin traitant.

L'évaluation des taux d'immunoglobulines et de lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères traitées par Tecartus doit être envisagée.

Allaitement

L'excrétion de Tecartus dans le lait maternel ou sa transmission à l'enfant allaité n'est pas connue. Les femmes qui allaitent doivent être informées du risque potentiel pour l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de Tecartus sur la fertilité. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans des études effectuées chez l'animal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tecartus a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison d'évènements neurologiques éventuels, y compris d'altération de l'état mental ou de convulsions, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant au moins 8 semaines après la perfusion ou jusqu'à la disparition des effets indésirables neurologiques.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité décrites dans cette section reflètent l'exposition à Tecartus dans ZUMA-2, une étude de phase 2 dans laquelle 82 patients atteints de LCM en rechute/réfractaire ont reçu une dose unique de cellules CAR T positives (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg), sur la base d'une dose recommandée en fonction du poids.

Les effets indésirables les plus importants et les plus fréquents étaient le syndrome de relargage cytokinique (91 %), les infections (56 %) et les encéphalopathies (51 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 57 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient : encéphalopathie (26 %), infections (28 %), syndrome de relargage cytokinique (15 %).

Des effets indésirables de Grade ≥ 3 ont été signalés chez 65 % des patients. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 non-hématologiques les plus fréquents incluaient infections (32 %) et encéphalopathies (24 %). Les effets indésirables de Grade ≥ 3 hématologiques les plus fréquents incluaient : neutropénie (99 %), leucopénie (98 %), lymphopénie (96 %), thrombopénie (65 %) et anémie (56 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés chez des patients exposés au Tecartus dans l'étude ZUMA-2. Ces effets sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Tecartus

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
	Très fréquent	Infections à agent pathogène non spécifié Infections virales Infections bactériennes Infections fongiques
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie ^a Lymphopénie ^a Leucopénie ^a Anémie ^a Thrombopénie ^a Coagulopathie
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Syndrome de relargage cytokinique ^b Hypogammaglobulinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Hypophosphatémie ^a Diminution de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation Hypoalbuminémie ^a
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Insomnie Délire Anxiété
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Encéphalopathie Tremblements Céphalées Aphasie Sensations vertigineuses Neuropathie
	Fréquent	Ataxie Convulsions Augmentation de la pression intracrânienne
Affections cardiaques		
	Très fréquent	Tachycardie Bradycardie
	Fréquent	Arythmies non-ventriculaires
Affections vasculaires		
	Très fréquent	Hypotension Hypertension Thrombose
	Fréquent	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Toux Épanchement pleural Dyspnée Hypoxie
	Fréquent	Insuffisance respiratoire Œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales		

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effets indésirables
	Très fréquent	Constipation Nausées Diarrhée Douleur buccale Douleur abdominale Vomissement Dysphagie
	Fréquent	Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Dysfonction motrice Douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires		
	Très fréquent	Insuffisance rénale Oligurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fatigue Œdème Fièvre Douleur Frissons
Anomalies des constantes biologiques		
	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase ^a Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^a Hypokaliémie ^a Hyponatrémie ^{a*} Hypocalcémie ^a Hyperuricémie ^a
Seules les cytopénies qui ont (i) entraîné l'apparition ou l'aggravation de séquelles cliniques ou (ii) nécessité un traitement ou (iii) ont requis d'ajuster un traitement en cours sont incluses dans le Tableau 3.		
^a Fréquence basée sur une anomalie biologique de Grade ≥ 3		
^b Voir rubrique Description d'effets indésirables d'intérêt		

Description d'effets indésirables d'intérêt

Syndrome de relargage cytokinique (CRS)

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). 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 %). Les effets indésirables graves pouvant être associés au CRS incluaient : hypotension, fièvre, hypoxie, atteinte rénale aiguë et tachycardie. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 68 % des patients. Trente-trois pour cent (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 de confusion 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 traités par Tecartus. Des cas graves d'œdème cérébral, pouvant avoir une issue fatale, sont survenus chez les patients traités par Tecartus. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Neutropénie fébrile et infections

Une neutropénie fébrile a été observée chez 6 % des patients après la perfusion de Tecartus. Des infections sont survenues chez 56 % des patients de l'étude ZUMA-2. Des infections de Grade ≥ 3 (sévères, mettant en jeu le pronostic vital, ou fatales) sont survenues chez 32 % des patients, incluant des infections à agent pathogène non spécifié, bactériennes et virales chez 26 %, 6 % et 4 % des patients, respectivement. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de surveillance et de prise en charge.

Cytopénies prolongées

Les cytopénies sont très fréquentes après une chimiothérapie lymphodéplétive préalable et un traitement par Tecartus.

Des cytopénies prolongées (présentes le ou après 30 jours après la perfusion ou survenues après le jour 30) de Grade ≥ 3 sont survenues chez 55 % des patients, et incluaient thrombopénies (38 %), neutropénies (37 %) et anémies (17 %). Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Hypogammaglobulinémie

Dans l'étude ZUMA-2, une hypogammaglobulinémie est survenue chez 16 % des patients. Une hypogammaglobulinémie de Grade ≥ 3 est survenue chez 1 % des patients. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations en matière de prise en charge.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Tecartus a été évaluée au moyen d'un dosage immuno-enzymatique (test ELISA) pour détecter les anticorps fixant le FMC63, l'anticorps d'origine du CAR anti-CD19. A ce jour, aucune immunogénicité des cellules CAR T anti-CD19 n'a été observée. Sur la base d'un test de screening initial, 17 patients ont été positifs pour des anticorps ; toutefois, un test orthogonal cellulaire de confirmation a démontré que les 17 patients étaient tous négatifs pour les anticorps, pour tous les tests effectués. Aucun élément ne prouve que la cinétique d'expansion initiale, la fonction des cellules CAR T et la persistance de Tecartus, ou la sécurité ou l'efficacité de Tecartus, aient été altérées chez ces patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponibles dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (Cf. annexe E du PUT).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données sur les signes de surdosage avec Tecartus.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Tecartus, une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19, 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, le domaine de co-stimulation CD28 et le domaine de signalisation CD3-zêta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, à la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à la destruction des cellules cibles exprimant le CD19.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude ZUMA-2, après la perfusion de Tecartus, les réponses pharmaco-dynamiques ont été évaluées à 4 semaines d'intervalle en mesurant l'élévation transitoire des cytokines, des chimiokines et d'autres molécules dans le sang. Les taux de cytokines et de chimiokines telles qu'IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interféron gamma (IFN- γ) et le récepteur alpha à IL-2 ont été analysés. Un pic d'élévation a été observé entre 4 et 8 jours après la perfusion et les taux étaient généralement revenus aux valeurs initiales dans les 28 jours.

En raison de l'effet sur la cible hors tumeur de Tecartus, une période d'aplasie des lymphocytes B est attendue après le traitement.

Les analyses translationnelles réalisées pour identifier le lien entre les taux de cytokines et l'incidence du CRS et des événements neurologiques ont montré que des taux plus élevés (pic et ASC à 1 mois) des multiples substances analysées dans le sérum étaient associés à des effets indésirables neurologiques de Grade ≥ 3 et à un CRS de Grade ≥ 3 .

Efficacité et sécurité clinique

LCM réfractaire ou en rechute : ZUMA-2

L'efficacité et la sécurité de Tecartus chez des patients adultes atteints de LCM réfractaire ou en rechute qui avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de bendamustine, un anticorps anti-CD20, et un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTKi) (ibrutinib ou acalabrutinib) ont été évaluées dans un essai de Phase 2 multicentrique, mono-bras, en ouvert. Les patients éligibles avaient également une progression de la maladie après le dernier protocole ou une maladie réfractaire au traitement le plus récent. Les patients qui présentaient une infection active ou grave, qui avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCS) allogénique, qui présentaient des cellules malignes dans le liquide céphalorachidien ou des métastases cérébrales, ou des antécédents de lymphome du système nerveux central (SNC) ou des troubles du SNC étaient inéligibles. Au total, 74 patients ont été inclus (c'est à dire ont eu une leucaphérèse) et 68 patients ont été traités par Tecartus. Trois patients n'ont pas reçu Tecartus en raison d'échecs de fabrication. Deux autres patients n'ont pas été traités, principalement du fait d'une progression de la maladie (fatale) après la leucaphérèse. Un patient n'a pas été traité par Tecartus après avoir reçu la chimiothérapie lymphodéplétive, en raison d'une fibrillation auriculaire active. La population ITT était définie comme l'ensemble des patients qui avaient eu une leucaphérèse. Un résumé des caractéristiques de la population à l'inclusion est fourni dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques de la population de l'étude ZUMA-2 à l'inclusion

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) (N = 74)
Âge (ans)	
Médiane (min ; max)	65 (38 ; 79)
≥ 65	58 %
Sexe masculine	84 %
Nombre médian de traitements antérieurs (min, max)	3 (1 ; 5)

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) (N = 74)
<i>Sous-groupe réfractaire/rechute</i>	
Rechute après GCS autologue	42 %
Réfractaire au dernier traitement pour la LCM	39 %
Rechute après le dernier traitement pour la LCM	19 %
Patients avec maladie au stade IV	86 %
Patients avec atteinte de la moelle osseuse	51 %
<i>Caractéristique morphologique</i>	
LCM Classique	54 %
LCM blastoïde	26 %
Autres	1 %
Inconnu	19 %
<i>Ont reçu une chimiothérapie d'attente</i>	
Oui	38 %
Non	62 %
<i>IHC Ki-67 par le laboratoire central</i>	
N	49
Médiane	65 %
GCS autologue, greffe de cellules souches autologue ; IHC, immunohistochimie ; LCM, leucémie à cellules du manteau ; Max, maximum ; Min, minimum.	

Tecartus a été administré en une perfusion intraveineuse unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR T anti-CD19/kg (dose maximale autorisée : 2×10^8 cellules) après une chimiothérapie lymphodéplétive par cyclophosphamide 500 mg/m^2 par voie intraveineuse et fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse, administrés les 5^e, 4^e et 3^e jours avant le traitement. Une chimiothérapie d'attente entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive était autorisée pour contrôler la maladie.

Pour les patients traités par Tecartus, le délai médian entre la leucaphérèse et la libération du produit était de 13 jours (intervalle : 9 à 20 jours) et le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de Tecartus était de 27 jours (intervalle : 19 à 74 jours, à l'exception d'une valeur aberrante : 134 jours). La dose médiane était de $2,0 \times 10^6$ cellules CAR T anti-CD19/kg. Tous les patients ont reçu la perfusion de Tecartus à J0 et ont été hospitalisés jusqu'à J7 au minimum.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO), déterminé selon les critères de Lugano 2014 par un comité d'évaluation indépendant. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la durée de la réponse (DDR), la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) de la maladie et la sévérité des événements indésirables.

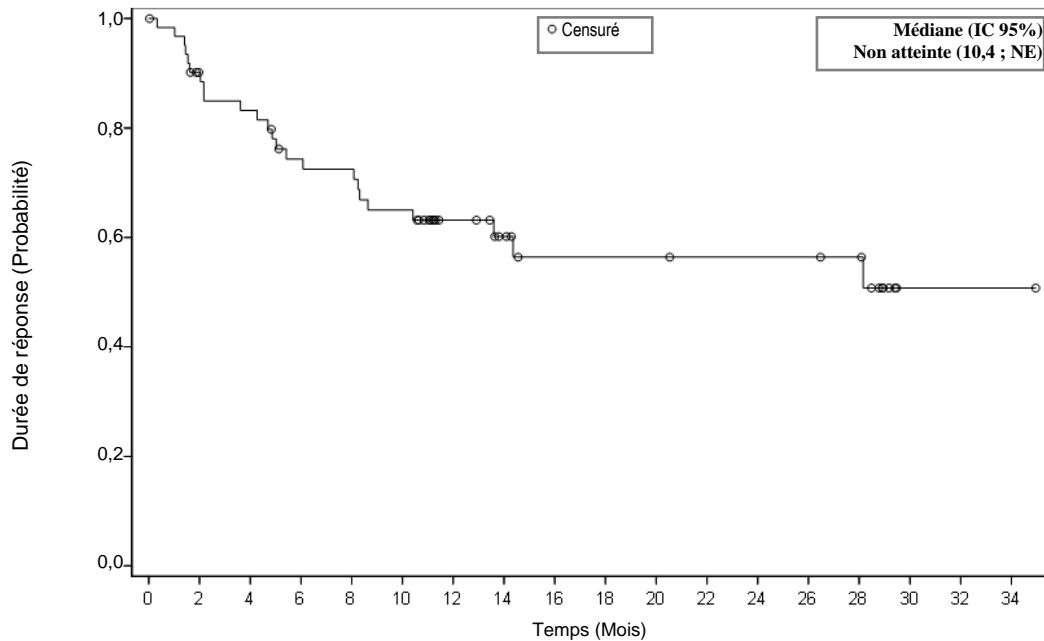
Une analyse a été définie a priori et comprenait les 60 premiers patients traités par Tecartus qui ont fait l'objet d'une évaluation de la réponse 6 mois après l'évaluation de la maladie à la semaine 4 après la perfusion de Tecartus. Dans cette population de 60 patients, le TRO était de 93 % avec un taux de RC de 67 %. Le TRO était significativement plus élevé que le taux de contrôle historique prédéfini de 25 % à un seuil de signification unilatéral de 0,025 ($p < 0,0001$). Les résultats de la population en ITT sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité pour l'étude ZUMA-2

Paramètres	Ensemble des patients ayant eu une leucaphérèse ^a (ITT) (N = 74)
Taux de réponse objective (TRO), n (%) [IC 95%]	62 (84 %) [73,4 ; 91,3]
RC n (%) [IC 95%]	44 (59 %) [47,4 ; 70,7]
RP n (%) [IC 95%]	18 (24 %) [15,1 ; 35,7]
Durée de réponse (DDR) ^b	
Médiane, mois [IC 95%]	NA [10,4 ; NE]
Intervalle ^c , mois	0,0+ ; 35,0+

Réponses en cours, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43 %) ; 30 (41 %)
Survie sans progression	
Médiane, mois [IC 95%]	16,2 [9,9 ; NE]
Survie globale	
Médiane, mois [IC 95%]	NA [24,6 ; NE]
SG à 6 mois (%) [IC 95%]	83,6 [72,9 ; 90,3]
SG à 12 mois (%) [IC 95%]	76,6 [65,1 ; 84,8]
SG à 24 mois (%) [IC 95%]	66,5 [52,8 ; 77,1]
Durée médiane de suivi, mois (min, max)	16,8 [7,2 ; 37,6]
<p>IC, intervalle de confiance ; ITT (<i>intent to treat</i>), en intention de traiter ; NE, non évaluable ; NA, non atteint ; SG, survie globale ; RC, réponse complète ; RP, réponse partielle.</p> <p>a. Sur les 74 patients inclus (<i>i.e.</i> qui ont eu une leucaphérèse), 69 patients ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive et 68 patients ont reçu Tecartus.</p> <p>b. Parmi tous les répondeurs. La DDR est mesurée à partir de la date de la première réponse objective, jusqu'à la date de progression ou le décès.</p> <p>c. Un signe + indique une valeur censurée.</p> <p>d. Les pourcentages sont calculés en prenant en compte le nombre total de patients dans la population de l'analyse comme dénominateur.</p>	

Figure 1. Kaplan-Meier pour la DDR dans la population en intention de traiter



Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Tecartus pour tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion de Tecartus, les cellules CAR T anti-CD19 ont présenté une expansion initiale rapide, suivie d'une diminution jusqu'à des valeurs proches des valeurs initiales après 3 mois. Les pics de cellules CAR T anti-CD19 ont été observés dans les 7 à 15 premiers jours après la perfusion de Tecartus.

Le nombre des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang a été positivement corrélé à une réponse objective (RC ou RP) (Tableau 6).

Tableau 6. Paramètres cinétiques des cellules autologues CD3+ anti-CD19 transduites dans ZUMA-2

Nombre de cellules CAR T anti-CD19	Patients répondeurs (RC ou RP) (N = 63)	Patients non-répondeurs (N = 5)	Valeur P
Pic (cellules/μL) Médiane [min;max], n	97,52 [0,24 ; 2589,47], 62	0,39 [0,16 ; 22,02], 5	0,0020
ASC₀₋₂₈ (cellules/μL·jours) Médiane [min;max], n	1386,28 [3,83 à 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81 ; 293,86], 5	0,0013

La valeur P est calculée par le test de Wilcoxon

Le pic médian des cellules CAR T anti-CD19 dans le sang était de 74,08 cellules/μL chez les patients âgés de ≥ 65 ans (n = 39) et de 112,45 cellules/μL chez les patients de <65 ans (n = 28). Les valeurs médianes d'ASC des cellules CAR T anti-CD19 étaient de 876,48 cellules/μL·jour chez les patients de ≥ 65 ans et de 1640,21 cellules/μL·jour chez les patients de <65 ans.

Le sexe n'a eu aucun impact significatif sur l'ASC_{Jour 0-28} et la C_{max} de Tecartus.

Aucune étude n'a été réalisée avec Tecartus chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Tecartus est constitué de cellules T humaines modifiées, et par conséquent il n'existe pas de tests *in vitro* représentatifs, de modèles *ex vivo* ou modèle *in vivo* pour analyser rigoureusement les caractéristiques toxicologiques de ce produit d'origine humaine. De ce fait, les études toxicologiques standards utilisées pour le développement des médicaments n'ont pas été réalisées.

Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité n'a été réalisée avec Tecartus.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de ce traitement sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cryostor

Chlorure de sodium

Albumine humaine

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Tecartus est stable pendant 1 an quand il est conservé congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C).

Tecartus est stable jusqu'à 3 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) après décongélation. Cependant, la perfusion de Tecartus doit commencer dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation et la durée totale de la perfusion ne doit pas dépasser 30 minutes. Le produit décongelé ne doit pas être recongelé.

6.4. Précautions particulières de conservation

Tecartus doit être conservé dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de s'assurer des cellules autologues viables vivantes soient disponibles pour le patient.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche de cryoconservation en éthylène-acétate de vinyle comprenant un tube additionnel scellé et deux connecteurs pour le dispositif de perfusion, contenant environ 68 mL de dispersion cellulaire.

Chaque poche de cryoconservation est emballée individuellement dans une cassette de transport en métal.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Une irradiation peut entraîner l'inactivation du produit.

Des précautions doivent être prises pour le transport et l'élimination de ce médicament.

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

Tecartus contient des cellules sanguines humaines génétiquement modifiées. Suivre les directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine pour les médicaments non utilisés ou les déchets. Les matériels ayant été en contact avec Tecartus (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés conformément aux directives locales relatives au traitement des matières d'origine humaine.

Une exposition accidentelle à Tecartus doit être évitée. Les directives locales relatives aux matières d'origine humaine doivent être suivies en cas d'exposition accidentelle, ce qui peut inclure le lavage de la peau contaminée et le retrait des vêtements contaminés. Les surfaces de travail et le matériel qui ont potentiellement été en contact avec Tecartus doivent être décontaminés au moyen de désinfectants appropriés.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

GILEAD SCIENCES SAS

65 QUAI GEORGES GORSE

92100 BOULOGNE BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 026 6 6

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 Novembre 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

5 Novembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement