

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrKYMRIAH^{MD}

Tisagenlecleucel

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Kymriah^{MD}, qui est indiqué chez :

- les adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant Kymriah^{MD}, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Kymriah^{MD}, qui est indiqué pour le traitement :

- des enfants et des jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus;
- des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

INDICATIONS

Kymriah^{MD} (tisagenlecleucel) est un traitement immunocellulaire par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigé contre l'antigène CD19 indiqué pour le traitement :

- des enfants et des jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus.

- des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.
- des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique.

Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez des enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle du LDGCB et du LF n'a été menée chez des patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'innocuité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

CONTRE-INDICATIONS

Kymriah est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au tisagenlecleucel ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du produit, y compris le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le dextran 40 (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est un effet indésirable menaçant le pronostic vital et qui est courant chez les patients recevant Kymriah. Il faut surveiller les signes de SRC après le traitement par Kymriah. Prodiguer les soins de soutien qui s'imposent (voir la section Description de certains effets indésirables et la section Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Syndrome de relargage de cytokines).

Des effets neurotoxiques, comme le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS, de l'anglais *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), qui peuvent être graves ou menacer le pronostic vital, peuvent survenir après le traitement par Kymriah, entre autres en même temps qu'un SRC. Il faut surveiller l'apparition de manifestations neurologiques après le traitement par Kymriah. Prodiguer les soins de soutien qui s'imposent (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Kymriah doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Kymriah doit être administré dans un centre de traitement certifié par Novartis Pharma Canada inc. Le traitement doit être entrepris sous la direction et la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement des cancers hématologiques et formé pour administrer Kymriah et prendre en charge des patients traités par ce médicament.

- De façon générale, la fabrication et la libération de Kymriah prennent de 3 à 4 semaines.
- Le matériel de leucaphérèse des patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou aux tests de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC) et dont la maladie est active ne sera pas accepté aux fins de la fabrication de Kymriah. Le dépistage des infections actives par le VHB et le VHC et de l'infection par le VIH doit être effectué conformément aux lignes directrices cliniques *avant* le prélèvement des cellules qui serviront à la fabrication de Kymriah.

Considérations posologiques

- Réservé à un usage autologue – juste avant la perfusion, vérifier que l'identité du patient correspond aux renseignements qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion destiné(s) au patient.
- Pour l'administration intraveineuse seulement. Ne PAS utiliser de filtre de leucoréduction.
- Kymriah est destiné à un traitement unique.
- Veiller à ce qu'au moins 2 doses de tocilizumab par patient et le matériel d'urgence soient disponibles avant la perfusion. Le personnel du centre de traitement doit s'assurer d'avoir accès à des doses additionnelles de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent l'administration de la dose précédente.

Leucémie ou lymphome du système nerveux central (SNC) évolutif

- L'expérience acquise avec Kymriah chez les patients atteints d'une leucémie du SNC évolutive ou d'un lymphome du SNC évolutif est limitée. Le rapport risques-bénéfices de Kymriah n'a pas été établi dans ces populations.

Affections concomitantes

- Les patients atteints d'un trouble évolutif du système nerveux central (SNC) ou d'une altération de la fonction rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque ont été exclus des études cliniques. Ces patients sont probablement plus vulnérables aux conséquences des effets indésirables rapportés après la perfusion de Kymriah et devront par conséquent faire l'objet d'une surveillance accrue et d'une prise en charge plus poussée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Kymriah est un traitement à dose unique qui s'administre en une seule fois, dans un ou plusieurs sacs pour perfusion propres au patient.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B :

- Patients pesant ≤ 50 kg : de $0,2$ à $5,0 \times 10^6$ lymphocytes T positifs pour le récepteur antigénique chimérique (CAR; *chimeric antigen receptor*) viables/kg de poids corporel.
- Patients pesant > 50 kg : de $0,1$ à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire récidivants ou réfractaires :

- De $0,6$ à $6,0 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables (dose non établie en fonction du poids).

Enfants

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez des enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de LF.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'innocuité et l'efficacité de Kymriah dans cette population n'ont pas été établies (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Administration

Préparation du patient avant la perfusion de Kymriah

Traitement de conditionnement préalable (lymphodéplétion)

- Confirmer la disponibilité de Kymriah avant d'entreprendre la lymphodéplétion.

Pour les indications relatives à la LAL à cellules B et au LDGCB, il est recommandé d'effectuer la perfusion de Kymriah de 2 à 14 jours après la lymphodéplétion. Dans le cas de l'indication relative au LF, il est recommandé d'effectuer la perfusion de Kymriah de 2 à 6 jours après la lymphodéplétion.

La chimiothérapie visant la lymphodéplétion peut être omise si le patient présente une importante cytopénie, par exemple si la numération des leucocytes se situe à moins de 1000 cellules/microlitre dans la semaine qui précède la perfusion.

Si plus de 4 semaines s'écoulent entre la fin de la lymphodéplétion et la perfusion de Kymriah et que la numération des leucocytes est > 1000 cellules/microlitre, le patient doit subir une nouvelle lymphodéplétion avant de recevoir Kymriah.

Enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

- Fludarabine (30 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 4 jours) et cyclophosphamide (500 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours à partir de la première dose de fludarabine).

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé :

- Cytarabine (500 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours) et étoposide (150 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours à partir de la première dose de cytarabine).

Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire récidivants ou réfractaires

Le schéma recommandé pour la chimiothérapie de lymphodéplétion est le suivant :

- Fludarabine (25 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours) et cyclophosphamide (250 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours à partir de la première dose de fludarabine).

Si le patient a déjà présenté une cystite hémorragique de grade 4 lors de l'administration du cyclophosphamide, ou s'il s'est révélé chimioréfractaire à un traitement contenant du cyclophosphamide administré peu avant la lymphodéplétion, le schéma suivant doit être utilisé au lieu de la fludarabine et du cyclophosphamide :

- Bendamustine (90 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours).

Prémédication

Afin de réduire au minimum le risque de réactions aiguës liées à la perfusion, il est recommandé d'administrer une prémédication composée d'acétaminophène/paracétamol et de diphenhydramine ou d'un autre antihistaminique H₁ dans les 30 à 60 minutes précédant la perfusion de Kymriah. L'emploi prophylactique de corticostéroïdes systémiques doit être évité, car ces médicaments peuvent nuire à l'activité de Kymriah (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Évaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par Kymriah devra être retardé chez certains patients qui présentent des facteurs de risque liés à l'innocuité, notamment (voir aussi la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Effets indésirables graves non résorbés (en particulier les réactions pulmonaires et cardiaques ou l'hypotension) découlant de chimiothérapies antérieures
- Infection évolutive non maîtrisée
- Réaction du greffon contre l'hôte évolutive
- Aggravation clinique significative de la charge leucémique ou évolution rapide du lymphome à la suite de la lymphodéplétion

Préparation de Kymriah pour la perfusion

Confirmation de l'identité du patient : Avant la perfusion de Kymriah, il faut vérifier que l'identité du patient correspond aux éléments d'identification qui figurent sur le(s) sac(s) pour perfusion de Kymriah.

Inspection et décongélation du ou des sacs pour perfusion : Il faut coordonner la décongélation de Kymriah avec le moment de sa perfusion. Ainsi, on doit confirmer à l'avance à quel moment la perfusion sera effectuée, et ajuster l'heure de la décongélation de sorte que Kymriah soit prêt à être perfusé dès que le receveur le sera.

Le sac pour perfusion doit être placé à l'intérieur d'un second sac, afin d'éviter un déversement en cas de fuite et pour protéger les ports de toute contamination durant la décongélation. Avant la décongélation, le sac pour perfusion doit faire l'objet d'un examen visant à détecter la présence de déchirures ou de fissures. Kymriah doit être décongelé à 37 °C en le plongeant dans un bain d'eau ou à l'aide d'une méthode de décongélation à sec, jusqu'à ce qu'aucune glace ne soit visible dans le sac pour perfusion. Le sac doit être immédiatement retiré de l'appareil de décongélation, et il faut éviter qu'il demeure à 37 °C après la décongélation.

Il faut inspecter visuellement le contenu du sac de perfusion décongelé afin de détecter la présence de cellules agglutinées. S'il persiste des cellules agglutinées visibles, mélanger

doucement le contenu du sac. Les petits agglutinats de matières cellulaires devraient se disperser en remuant doucement le contenu du sac.

Une fois Kymriah décongelé et à la température ambiante (entre 20 et 25 °C), il doit être perfusé dans les 30 minutes (incluant toute période d'interruption durant la perfusion), de façon à maintenir la viabilité maximale du produit.

Si plus d'un sac a été reçu pour le traitement, les autres sacs ne doivent pas être décongelés avant que le contenu du premier ait été perfusé de façon sécuritaire.

Si le sac de Kymriah semble être endommagé ou avoir une fuite ou encore si les cellules agglutinées ne se sont pas dispersées, il ne faut pas procéder à la perfusion, et le sac et son contenu doivent être éliminés conformément aux procédures locales de biosécurité. Il faut ensuite communiquer avec Novartis par téléphone au 1-833-395-2278.

Administration

Kymriah ne doit pas être manipulé. Par exemple, Kymriah ne doit **pas** être lavé (centrifugé et remis en suspension dans un nouveau milieu) avant sa perfusion. Tout le contenu du sac pour perfusion doit être administré.

Kymriah doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure intraveineuse exempte de latex. Ne pas utiliser de filtre de leucoréduction. La perfusion doit être effectuée à raison de 10 à 20 mL par minute, par gravité. Une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée pour préparer la tubulure avant la perfusion et pour la rincer après celle-ci. Lorsque le volume complet de Kymriah a été perfusé, le sac pour perfusion de Kymriah doit être rincé au moyen de 10 à 30 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) en effectuant une purge rétrograde, pour assurer la perfusion du plus grand nombre de cellules possible.

Au cours des essais cliniques, l'administration de faibles volumes de Kymriah était également effectuée par injection intraveineuse rapide. Pour obtenir des précisions sur les précautions particulières d'élimination, voir la section [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).

Surveillance après la perfusion

Il faut évaluer les patients traités par Kymriah à 2 ou 3 reprises durant au moins la première semaine qui suit la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme d'un syndrome de relargage de cytokines, d'une manifestation neurologique et d'autres effets toxiques. Les médecins doivent envisager l'hospitalisation du patient dès les premiers signes ou symptômes d'un syndrome de relargage de cytokines et/ou de manifestations neurologiques.

Il faut dire aux patients qu'ils doivent demeurer à proximité (à moins de 2 heures de route) d'un établissement médical certifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Dose omise

Sans objet

SURDOSAGE

Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Suspension de cellules pour perfusion dans un ou plusieurs sacs. De $1,2 \times 10^6$ à $6,0 \times 10^8$ lymphocytes T CAR-positifs viables, en suspension dans un ou plusieurs sacs pour perfusion propres au patient. Le volume contenu dans le sac pour perfusion varie de 10 mL à 50 mL.	Albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4).

Description

Kymriah est un traitement immunocellulaire renfermant du tisagenlecleucel, soit des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral codant pour le récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dirigé contre l'antigène CD19.

Apparence : suspension de cellules incolore ou jaunâtre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'[Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patients traités par Kymriah ne doivent pas faire de dons de sang, d'organes, de tissus, de sperme, d'ovocytes ou d'autres types de cellules.

Le traitement ne doit être administré que dans un établissement de traitement dont le personnel est pleinement qualifié et qui est agréé pour la prise en charge des patients recevant Kymriah par perfusion. Le personnel pleinement qualifié administrera Kymriah en prenant les précautions qui s'imposent chez les patients immunodéprimés. Du matériel d'urgence doit être accessible avant la perfusion et durant la période de rétablissement. Voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Les lignes directrices locales sur les soins de soutien aux patients immunodéprimés recevant une chimiothérapie doivent être suivies, y compris pour la prise en charge des infections.

Cancers secondaires

Les patients traités par Kymriah sont à risque de cancers secondaires ou de récurrence de leur cancer. Des lymphomes T, notamment des tumeurs CAR-positives, se sont développés après le traitement d'une hémopathie maligne par un traitement immunocellulaire par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dont Kymriah. Ces lymphomes peuvent apparaître dans les semaines qui suivent la perfusion, et peuvent être mortels. Il faudra surveiller les patients pour le reste de leur vie pour détecter la présence de cancers secondaires, y compris ceux qui sont issus de lymphocytes T. Le cas échéant, il faut communiquer avec la société pour obtenir des instructions concernant les échantillons du patient à prélever aux fins d'analyse (mykymriah.cart@novartis.com ou 1 833 395-2278).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

En raison de la survenue possible d'effets neurotoxiques, le patient qui reçoit Kymriah est exposé à un risque d'altération de la conscience, de diminution du niveau de conscience ou de la coordination, ou de convulsions dans les 8 semaines qui suivent la perfusion. Il faut conseiller au patient de s'abstenir de conduire un véhicule ou de s'adonner à des activités potentiellement dangereuses, telles que le maniement de machinerie lourde ou de machines potentiellement dangereuses, au cours de cette période.

Système endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois graves, ont été observés chez des patients ayant reçu Kymriah. Afin de réduire au minimum le risque de syndrome de lyse tumorale, les patients qui présentent un taux élevé d'acide urique ou une charge tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou un autre agent prophylactique, avant la perfusion de Kymriah. Les signes et les symptômes du syndrome de lyse tumorale ainsi que les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire, notamment l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, l'insuffisance rénale aiguë et la hausse de la lactate déshydrogénase (LDH), doivent être surveillés et pris en charge conformément aux lignes directrices standard.

Système immunitaire

Syndrome de relargage de cytokines

Des cas de syndrome de relargage de cytokines (SRC), dont certains ont menacé le pronostic vital ou causé la mort, sont fréquemment survenus après la perfusion de Kymriah. Dans presque tous les cas, le SRC est survenu de 1 à 10 jours (intervalle médian : 3 jours; min.-max. : 1 à 22 jours) après la perfusion de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, de 1 à 9 jours (intervalle médian : 3 jours; min.-max. : 1 à 51 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LDGCB et de 1 à 14 jours (intervalle médian : 4 jours) après la perfusion de Kymriah chez les adultes atteints de LF. Le délai médian de résolution du SRC était de 8 jours (min.-max. : 1 à 36 jours) chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 7 jours chez les patients atteints de LDGCB (min.-max. : 2 à 30 jours) et de 4 jours (min.-max. : 1 à 24 jours) chez les patients atteints de LF.

Les signes et symptômes du SRC peuvent comprendre : forte fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, nausées, vomissements, diarrhée, diaphorèse, éruption cutanée, anorexie, fatigue, céphalées, hypotension, dyspnée, tachypnée, tachycardie et hypoxie. Des cas de défaillance viscérale,

incluant l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'atteinte hépatique s'accompagnant d'une hausse des taux d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) ou de bilirubine totale, peuvent également être observés. De plus, une coagulation intravasculaire disséminée (CID) accompagnée d'un faible taux de fibrinogène, un syndrome de fuite capillaire (SFC), un syndrome d'activation macrophagique (SAM) et une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) peuvent survenir en contexte de SRC. Il convient de surveiller étroitement les patients afin de pouvoir déceler tout signe, symptôme ou anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire associés à ces manifestations, y compris la fièvre, comme il est décrit ci-dessus. Pour l'apparition des manifestations neurologiques, voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique** ci-dessous.

Prise en charge du syndrome de relargage de cytokines associé à Kymriah

Pour réduire le risque de SRC ou pour prendre en charge les complications d'un SRC (voir ci-dessus), on peut administrer aux patients traités par Kymriah un traitement à base d'agents anti-interleukine-6 (p. ex. tocilizumab) avec ou sans corticostéroïdes. Des stratégies de prise en charge du SRC peuvent être mises en œuvre selon les plus récentes lignes directrices (p. ex. institutionnelles, provinciales, internationales [notamment celles de l'ASCO] et universitaires) pertinentes. Il faut s'assurer qu'au moins 2 doses de tocilizumab par patient soient disponibles sur place avant la perfusion de Kymriah. Le personnel des centres de traitement doit s'assurer d'avoir accès à des doses additionnelles de tocilizumab dans les 8 heures qui suivent l'administration de la dose précédente. Le tisagenlecleucel poursuit son expansion et persiste à la suite de l'administration du tocilizumab et des corticostéroïdes. Les patients présentant une dysfonction cardiaque d'importance clinique doivent être pris en charge selon les normes de soins intensifs, et des examens tels que l'échocardiographie devraient être envisagés. L'utilisation d'antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas recommandée pour la prise en charge du SRC associé à Kymriah.

Les facteurs de risque de SRC grave chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B sont : charge tumorale élevée avant la perfusion de Kymriah, charge tumorale non maîtrisée ou accélération de la croissance tumorale suivant la chimiothérapie de lymphodéplétion, infection évolutive et apparition d'une fièvre ou d'un SRC peu après la perfusion de Kymriah. La présence d'une charge tumorale élevée a été reconnue comme un facteur de risque d'apparition d'un SRC grave chez les patients adultes atteints de LDGCB.

Avant l'administration de Kymriah chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B, il faut tenter de réduire et de maîtriser la charge tumorale.

Pour toutes les indications, des mesures tant prophylactiques que thérapeutiques appropriées doivent être prises contre les infections, et il faut s'assurer que toute infection existante s'est résorbée. Des infections peuvent aussi survenir durant le SRC, augmentant ainsi le risque de manifestation mortelle. Dans ce contexte, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés plus fréquemment, conformément aux normes de soins locales, ce qui comprend la prise en charge par l'administration d'un cryoprécipité ou d'un concentré de fibrinogène. En outre, une coagulopathie d'importance clinique est souvent observée en présence d'un SRC modéré à grave (grades 3 et 4) et elle peut persister même si le SRC commence à se résorber sur le plan clinique.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, dont des réactions anaphylactiques, ont été signalées suivant la perfusion de Kymriah après la mise en marché du produit (voir la section [8 Effets indésirables](#)). Tous les patients devraient recevoir une prémédication (voir la section [4.3 Administration](#)) et être surveillés étroitement durant la perfusion, et les lignes directrices de l'établissement relativement à la prise en charge des réactions d'hypersensibilité graves doivent être suivies.

Infections et neutropénie fébrile

Les patients qui présentent une infection évolutive non maîtrisée ne doivent pas entreprendre le traitement par Kymriah avant que l'infection soit résolue. Une prophylaxie anti-infectieuse suivant les lignes directrices habituelles et fondée sur le degré d'immunosuppression antérieur doit être administrée avant la perfusion de Kymriah.

Il est connu que les patients qui participent aux études sur le tisagenlecleucel ont un risque plus élevé d'infection au moment de l'inscription ainsi qu'un risque plus élevé d'affections intercurrentes en raison de la neutropénie, de l'immunosuppression, de la chimiothérapie de lymphodéplétion et d'un déficit en lymphocytes B dû à l'action directe du tisagenlecleucel perfusé. Une neutropénie prolongée (de grade 3 ou 4 qui n'est pas résolue après 28 jours) joue un rôle important dans le risque d'infections après la perfusion du tisagenlecleucel (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des infections graves, y compris des infections menaçant le pronostic vital et mortelles, sont survenues après la perfusion de Kymriah. Il convient de surveiller les patients afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme d'infection et les traiter de façon appropriée. Au besoin, des antibiotiques prophylactiques doivent être administrés, et le patient doit faire l'objet d'épreuves de surveillance des infections avant et durant le traitement par Kymriah. Les infections sont connues pour compliquer l'évolution et la prise en charge du SRC concomitant.

Une neutropénie fébrile a été observée à la suite de la perfusion de Kymriah, parfois en concomitance avec le SRC. En présence d'une neutropénie fébrile, l'infection doit être évaluée et prise en charge de façon appropriée au moyen d'antibiotiques à large spectre, de liquides et de soins de soutien, selon ce qui est indiqué sur le plan médical.

Chez les patients qui présentent une rémission complète après l'administration de Kymriah, les faibles taux d'immunoglobulines qui en résultent peuvent augmenter le risque d'infection. Chez les patients dont les taux d'immunoglobulines sont faibles, des mesures préventives telles que le traitement de substitution aux immunoglobulines et une attention portée rapidement aux signes et aux symptômes d'infection doivent être mises en œuvre, en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices particulières habituelles.

Cytopénies prolongées

Il se peut que le patient continue de présenter une cytopénie pendant plusieurs semaines après l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion et de Kymriah, et celle-ci doit être prise en charge conformément aux lignes directrices habituelles. Chez la majorité des patients qui présentaient une cytopénie au 28^e jour suivant le traitement par Kymriah, celle-ci s'est atténuée pour atteindre le grade 2 ou moins dans les 3 mois qui ont suivi le traitement chez les enfants atteints de LAL à cellules B et les patients atteints de LDGCB, et dans les 6 mois chez les patients atteints de LF. La neutropénie prolongée a été associée à un risque accru d'infection. Les facteurs de croissance myéloïde, notamment le facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages, peuvent aggraver les symptômes du syndrome de relargage de cytokines; leur administration n'est donc pas recommandée au cours des 3 semaines suivant la perfusion de Kymriah ni avant que le syndrome de relargage de cytokines se soit résorbé.

La gravité et la durée de la cytopénie peuvent également être influencées par l'administration de chimiothérapies et de radiothérapies antérieures et leur intensité, de même que par les antécédents de cytopénies chroniques et la dépression médullaire.

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie et une agammaglobulinémie peuvent survenir à la suite de la perfusion de Kymriah. Il convient de surveiller les taux d'immunoglobulines après le traitement par Kymriah. Chez les patients affichant de faibles taux d'immunoglobulines, des mesures préventives, comme des précautions visant à éviter les infections, une prophylaxie antibiotique et un traitement substitutif aux immunoglobulines, devraient être mises en place en fonction de l'âge du patient et des lignes directrices habituelles.

Vaccins vivants

Aucune étude n'a été menée en vue de déterminer l'innocuité d'une immunisation au moyen de vaccins vivants durant ou après le traitement par Kymriah. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant le traitement par Kymriah et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par Kymriah.

Allogreffe de cellules souches antérieure

Il est recommandé que les patients évitent de subir une allogreffe de cellules souches dans les 4 mois qui précèdent l'administration de Kymriah, en raison de l'augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte attribuable à Kymriah. La leucaphérèse aux fins de la fabrication de Kymriah devrait être réalisée au moins 12 semaines après l'allogreffe de cellules souches.

Réactivation virale

Une réactivation virale, notamment une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), peut survenir chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les lymphocytes B, dont Kymriah, et peut entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès du patient.

Traitement anti-CD19 antérieur

L'expérience clinique de l'emploi de Kymriah chez des patients ayant déjà été exposés à un traitement anti-CD19 est limitée. Kymriah n'est pas recommandé chez un patient ayant fait une récurrence se manifestant par une leucémie CD19-négative après un traitement anti-CD19.

Interférence avec les épreuves sérologiques

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer Kymriah et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif (voir la section [9.3 Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire](#)).

Neurologique

Des effets neurotoxiques (y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices [ICANS, de l'anglais *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*]), avec des signes et symptômes d'encéphalopathie, de la confusion et/ou un delirium peuvent survenir lors de l'administration de Kymriah et ceux-ci peuvent être graves ou menacer le pronostic vital. Les autres manifestations comprennent une diminution du niveau de conscience, des convulsions, de l'aphasie et une difficulté à parler. La majorité des effets neurotoxiques étaient transitoires et sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion de Kymriah. Le délai médian d'apparition des premières manifestations neurologiques survenues à n'importe quel moment après la perfusion de Kymriah était de 8 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 6 jours chez les patients atteints de LDGCB et de 9 jours chez les patients atteints de LF. Le délai médian de rétablissement était de 7 jours chez les patients atteints de LAL à cellules B, de 13 jours chez ceux atteints de LDGCB et de 2 jours chez ceux atteints d'un LF.

Les manifestations neurologiques peuvent être concomitantes au SRC ou encore se produire après sa disparition ou en l'absence de celui-ci (voir la section **8 EFFETS INDÉSIRABLES, Manifestations neurologiques ou neurotoxiques**).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des manifestations neurologiques. Pour réduire le risque d'effets neurotoxiques (dont l'ICANS décrit ci-dessus) ou pour prendre en charge de tels effets, on peut administrer aux patients traités par Kymriah un traitement de soutien fondé sur les plus récentes lignes directrices (p. ex. institutionnelles, provinciales, internationales ou universitaires) pertinentes.

Il faut envisager la possibilité que les patients aux prises avec des manifestations neurologiques contractent des infections opportunistes touchant le système nerveux central. Par conséquent, des évaluations à visée diagnostique appropriées doivent être réalisées.

Santé sexuelle

Reproduction

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de Kymriah.

Les hommes qui ont reçu Kymriah et ont une vie sexuelle active doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'exposition au médicament pour formuler une recommandation quant à la durée de contraception nécessaire après un traitement par Kymriah.

Tout projet de tomber enceinte ou de concevoir un enfant après un traitement par Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut expliquer au patient les risques auxquels pourraient être exposés le fœtus et la femme enceinte.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'effet de Kymriah sur la fertilité chez la femme et chez l'homme. Aucune étude sur les effets de Kymriah sur la fertilité n'a été menée chez l'animal.

Risques pour le fœtus

Il existe un risque de toxicité fœtale avec Kymriah. On ignore si l'administration de Kymriah pose un risque pour la femme enceinte ou le fœtus, mais on sait que les cellules qui constituent Kymriah peuvent atteindre le fœtus. Cette transmission peut causer une toxicité fœtale, notamment une lymphocytopenie intéressant les lymphocytes B. L'administration de Kymriah n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte, et la grossesse suivant le traitement par Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Il faut informer les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer du risque auquel le fœtus pourrait être exposé. Consulter les renseignements thérapeutiques relatifs à la chimiothérapie de lymphodéplétion pour plus d'information sur la nécessité d'une contraception efficace chez les patients qui reçoivent ce type de chimiothérapie.

Populations particulières

Femmes enceintes

Kymriah n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de Kymriah chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été menée chez l'animal dans le but d'évaluer si l'administration de Kymriah à une femme enceinte peut nuire au fœtus.

On ignore si Kymriah peut être transféré au fœtus. En raison du mode d'action du médicament, la femme enceinte qui a reçu Kymriah pourrait présenter une hypogammaglobulinémie et, si les cellules transduites traversent le placenta, elles pourraient causer une toxicité fœtale comprenant une lymphocytopenie touchant les lymphocytes B. De même, il importe d'évaluer la présence d'une hypogammaglobulinémie chez les nouveau-nés de mères traitées par Kymriah.

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent faire un test de grossesse avant le début du traitement par Kymriah.

Femmes qui allaitent

On ignore si les cellules de Kymriah passent dans le lait humain. Les risques pour le nourrisson ne peuvent être exclus. Les femmes qui allaitent doivent être informées des risques auxquels pourrait être exposé le nourrisson.

L'allaitement à la suite de l'administration de Kymriah doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant.

Enfants (< 18 ans)

LAL à cellules B : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 3 ans atteints de LAL à cellules B récidivante ou réfractaire.

LDGCB et LF : Aucune étude formelle n'a été menée chez les enfants de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou du LF.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

LAL à cellules B : L'efficacité et l'innocuité de Kymriah n'ont pas été établies dans cette population (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

LDGCB et LF : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de 65 ans ou plus (voir la section [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante d'agents connus pour inhiber les fonctions des lymphocytes T n'a fait l'objet d'aucune étude formelle. Les lymphocytes T sont connus pour être sensibles aux agents immunosuppresseurs. Le rapport bienfaits-risques associé aux agents immunosuppresseurs, y compris, sans toutefois s'y limiter, les corticostéroïdes, la chimiothérapie cytotoxique, les immunophilines et les inhibiteurs de la mTOR, doit être pris en considération, car ces agents peuvent s'avérer lymphotoxiques et réduire l'efficacité de Kymriah. Chez les patients qui ont reçu le tocilizumab et des corticostéroïdes dans le cadre de l'algorithme de traitement du syndrome de relargage des cytokines, les concentrations de transgène du tisagenlecleucel ont continué d'augmenter et ont persisté.

L'administration concomitante d'agents connus pour stimuler les fonctions des lymphocytes T n'a pas été étudiée et ses effets demeurent indéterminés.

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses ayant un lien avec Kymriah n'a été menée.

Aucune étude n'a été menée sur l'immunisation au moyen de vaccins vivants durant ou après le traitement par Kymriah. L'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée au cours des 6 semaines, au moins, qui précèdent l'amorce de la chimiothérapie de lymphodéplétion, durant

le traitement par Kymriah et jusqu'au rétablissement du système immunitaire après le traitement par Kymriah.

Effet sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Interférence avec les tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) du VIH

En raison de portions courtes et restreintes d'information génétique identiques entre le vecteur lentiviral utilisé pour créer Kymriah et le VIH, certains tests d'amplification des acides nucléiques (TAN) commerciaux pourraient donner lieu à un résultat faux positif si le sujet a reçu Kymriah.

CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Incompatibilités

En l'absence de toute étude de compatibilité, on doit éviter de mélanger ce produit avec d'autres produits médicaux.

Précautions particulières de conservation

Kymriah doit être conservé dans un système à température contrôlée à ≤ -120 °C. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du produit. Ne pas décongeler le produit avant d'être prêt à l'utiliser.

Précautions particulières d'élimination

Le reliquat de produit et les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

La manipulation et l'élimination des produits renfermant des organismes génétiquement modifiés doivent être effectuées conformément aux lignes directrices locales de biosécurité en vigueur.

Les produits Kymriah doivent être transportés au sein de l'établissement dans des contenants étanches, incassables et fermés.

Déchets solides et liquides : Tout matériel entré en contact avec Kymriah doit être considéré comme potentiellement infectieux et manipulé et éliminé conformément aux procédures locales de l'hôpital.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Kymriah contient des cellules sanguines génétiquement modifiées. Comme dans le cas de tout produit d'origine humaine, les professionnels de la santé qui manipulent Kymriah doivent prendre les précautions générales appropriées (porter des gants et des lunettes) afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses. Les lignes directrices locales de biosécurité portant sur la manipulation et l'élimination de tels produits doivent être respectées.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrKYMRIAH^{MD}
[kim-ri-a]
(tisagenlecleucel)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Kymriah^{MD}. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Kymriah sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes prenant Kymriah :

- Forte fièvre, étourdissements et sensation de tête légère qui peuvent être des symptômes d'une maladie grave appelée « syndrome de relargage de cytokines » (SRC). Les autres symptômes du SRC comprennent les battements cardiaques rapides, les frissons, la difficulté à respirer, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires ou l'hypotension.
- Des problèmes neurologiques tels qu'altération de la conscience ou diminution du niveau de conscience, delirium, confusion, agitation, convulsions, difficulté à parler et à comprendre, et perte d'équilibre.

Kymriah ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

Qu'est-ce que Kymriah?

Kymriah est fabriqué à partir de vos propres globules blancs normaux appelés « lymphocytes T ». Ces cellules sont importantes pour le bon fonctionnement de votre système immunitaire (mécanisme de défense de l'organisme). Kymriah est offert dans des sacs pour perfusion.

Pour quoi utilise-t-on Kymriah?

Kymriah est utilisé pour traiter :

- la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL à cellules B), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux. Kymriah peut être administré aux enfants et aux jeunes adultes âgés de 25 ans ou moins;
- le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), une forme de cancer composé de certains types de globules blancs qui sont devenus cancéreux, principalement dans les ganglions lymphatiques. Kymriah peut être administré aux adultes (âgés de 18 ans ou plus) chez lesquels le LDGCB est réapparu après d'autres traitements ou lorsque les autres traitements ont échoué.

Pour l'indication suivante, Kymriah a reçu un avis de conformité avec conditions, c'est-à-dire qu'après examen de son dossier, Santé Canada a autorisé sa vente et son achat au Canada,

mais que le fabricant a accepté de réaliser plus d'études pour s'assurer que ce médicament agit bien comme il est censé le faire. Pour obtenir plus de renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

- Kymriah est utilisé pour traiter le lymphome folliculaire (LF), une forme de cancer touchant certains types de globules blancs appelés « lymphocytes », principalement dans les ganglions lymphatiques. On dit que le lymphome est « folliculaire » parce que les globules blancs anormaux se forment dans des amas appelés « follicules » à l'intérieur des ganglions lymphatiques. Kymriah peut être administré aux adultes (âgés de 18 ans ou plus).

Un avis de conformité avec conditions? De quoi s'agit-il?

Un avis de conformité avec conditions est une forme d'autorisation permettant la vente d'un médicament au Canada.

Santé Canada accorde ce type d'autorisation uniquement aux médicaments qui permettent de traiter, de prévenir ou de faciliter le diagnostic d'une maladie grave ou menaçant la vie des patients. Les médicaments en question doivent avoir fait preuve d'une efficacité prometteuse en plus d'être de grande qualité et raisonnablement sûrs. Ils doivent également répondre à un besoin médical important au Canada ou être beaucoup plus sûrs que les médicaments qui existent déjà.

Les fabricants de ces médicaments doivent confirmer par écrit qu'ils acceptent d'indiquer clairement dans leurs monographies qu'ils ont reçu un avis de conformité avec conditions pour ces produits, de réaliser plus d'études pour s'assurer qu'ils agissent comme ils sont censés le faire, de surveiller de près les résultats obtenus avec eux une fois qu'ils sont vendus sur le marché et de transmettre leurs observations à Santé Canada.

Comment Kymriah agit-il?

Des lymphocytes T normaux sont prélevés de votre sang et un nouveau gène est introduit dans ceux-ci pour leur permettre de cibler les cellules cancéreuses plus efficacement. Lorsque Kymriah est perfusé dans votre sang, les lymphocytes modifiés reconnaissent les cellules cancéreuses et les détruisent.

Si vous avez des questions au sujet de la façon dont Kymriah agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, posez-les à votre médecin.

Quels sont les ingrédients de Kymriah?

Ingrédient médicinal : tisagenlecleucel

Ingrédients non médicinaux : albumine sérique humaine, chlorure de sodium, dextran, dextrose, diméthylsulfoxyde (DMSO) et Plasma-Lyte A (solution injectable contenant de multiples électrolytes, type 1, pH de 7,4).

Kymriah est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Kymriah est offert sous la forme d'une suspension cellulaire répartie dans un ou plusieurs sacs pour perfusion. Kymriah est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois.

À quoi Kymriah ressemble-t-il?

Kymriah est une suspension de cellules (tisagenlecleucel) trouble ou limpide, incolore ou jaunâtre, qui est offerte dans un sac pour perfusion.

Ne pas utiliser Kymriah si :

Vous êtes allergique (hypersensible) au tisagenlecleucel ou à tout autre ingrédient de Kymriah.

Si vous croyez être allergique à l'une de ces substances, demandez conseil à votre médecin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Kymriah, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez subi une greffe de cellules souches au cours des 4 derniers mois. Votre médecin vérifiera si vous présentez des signes ou des symptômes d'une réaction du greffon contre l'hôte. Cette complication survient lorsque les cellules greffées s'attaquent à l'organisme et causent des symptômes comme une éruption cutanée, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou des selles sanglantes;
- si vous avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires ou des problèmes de tension artérielle, quels qu'ils soient;
- si vous constatez que vos symptômes de leucémie ou de lymphome s'aggravent. Si vous avez une leucémie, ces symptômes peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de faiblesse, un saignement des gencives ou des ecchymoses (bleus). Si vous avez un lymphome, ces symptômes peuvent comprendre une fièvre inexplicquée, une sensation de faiblesse, des sueurs nocturnes ou une perte de poids soudaine;
- si vous avez déjà eu une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) ou de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous avez reçu un vaccin au cours des 6 dernières semaines ou prévoyez en recevoir un dans les prochains mois;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir (voir les sections Grossesse et allaitement et Contraception pour les femmes et les hommes);
- si vous avez une infection; toute infection devra être traitée avant la perfusion de Kymriah.

Surveillance avant et après le traitement par Kymriah

Avant l'administration de Kymriah

Avant de vous administrer la perfusion de Kymriah, votre médecin :

- évaluera votre fonction cardiaque et votre fonction respiratoire, et il mesurera votre tension artérielle;
- vérifiera si vous êtes enceinte;
- cherchera à déceler d'éventuels signes d'infection. Toute infection évolutive sera traitée avant l'administration de Kymriah;
- vérifiera si votre lymphome ou votre leucémie s'aggrave;
- cherchera à déceler tout signe de réaction du greffon contre l'hôte, une complication médicale qui peut s'observer chez les personnes ayant subi une greffe;
- vous fera passer des analyses sanguines pour mesurer votre taux sanguin d'acide urique et le nombre de cellules cancéreuses contenues dans votre sang. Les résultats de ces

analyses révéleront si vous êtes susceptible d'avoir le syndrome de lyse tumorale (SLT); le cas échéant, on vous prescrira des médicaments qui réduiront ce risque.

- vérifiera s'il y a des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ou contre le VIH dans votre sang.

Après l'administration de Kymriah

- Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine après l'administration de Kymriah, étant donné que le nombre de cellules et d'autres éléments présents dans votre sang – notamment différents types de globules blancs et/ou d'anticorps normaux contribuant à combattre les infections – pourrait diminuer.
- Votre médecin vous évaluera régulièrement afin de déceler tout signe évocateur du SRC ou de problèmes neurologiques.
- Il se peut que le traitement fausse les résultats de certains tests de dépistage du VIH : discutez de cette éventualité avec votre médecin.
- Ne faites aucun don de sang, d'organe, de tissu, de sperme, d'ovocytes ou d'autres types de cellules.
- Il faudra vous surveiller pour le reste de votre vie afin de vérifier si votre lymphome ou votre leucémie réapparaît ou si un nouveau cancer, comme un cancer d'un type de globules blancs appelés *lymphocytes T*, survient. Si vous présentez un nouveau cancer, vous ou votre médecin devrez communiquer avec Novartis (mykymriah.cart@novartis.com ou 1-833-395-2278).
- On devra surveiller l'apparition de manifestations neurologiques.
- On devra surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection.
- On devra surveiller l'apparition de signes et de symptômes de SLT.
- On devra surveiller l'apparition de réactions allergiques et de réactions d'hypersensibilité graves durant et après le traitement par Kymriah. Les signes possibles comprennent la fièvre, les frissons, les grelottements, les nausées, les vomissements, la fatigue, la difficulté à respirer et les étourdissements.

Enfants

Kymriah n'a pas été évalué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de lymphome folliculaire et ne doit pas être administré chez ces derniers.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de LDGCB ou de lymphome folliculaire peuvent recevoir Kymriah suivant les mêmes modalités que les adultes plus jeunes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Kymriah

- Les vaccins « vivants »; plus particulièrement, vous ne devez pas recevoir de vaccin « vivant » :
 - au cours des 6 semaines qui précèdent la courte chimiothérapie (appelée chimiothérapie de « lymphodéplétion ») qui préparera votre organisme à recevoir les cellules Kymriah;
 - durant le traitement par Kymriah;
 - après le traitement, pendant que votre système immunitaire se rétablit.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Kymriah. On ignore quels sont les effets de Kymriah chez la femme enceinte ou qui allaite, et ce traitement pourrait être nocif pour le nouveau-né ou le nourrisson.

Votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte.

Si vous tombez enceinte ou pensez être tombée enceinte après avoir reçu Kymriah, informez-en immédiatement votre médecin.

Votre médecin vous expliquera les risques liés à l'administration de Kymriah durant la grossesse ou l'allaitement.

Contraception pour les femmes et les hommes

Les femmes qui peuvent tomber enceintes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace après avoir reçu Kymriah. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces.

Les hommes sexuellement actifs qui reçoivent Kymriah doivent porter un condom pendant les relations sexuelles.

La grossesse ou la conception d'un enfant doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant après un traitement par Kymriah.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Évitez de conduire, d'utiliser de la machinerie ou de vous livrer à toute activité qui exige de la vigilance. Kymriah peut entraîner des problèmes, tels qu'une altération de la conscience ou une diminution du niveau de conscience, de la confusion et des convulsions au cours des 8 semaines qui suivent la perfusion.

Comment recevoir Kymriah?

Kymriah est toujours administré par un professionnel de la santé qualifié dans un centre de traitement certifié.

Kymriah contient des cellules sanguines humaines. Votre médecin prendra donc les précautions appropriées (comme porter des gants et des lunettes) lorsqu'il manipulera Kymriah afin d'éviter toute transmission de maladies infectieuses.

Prélèvement sanguin pour la fabrication de Kymriah

Kymriah est constitué de vos propres globules blancs.

- Votre médecin prélèvera un peu de votre sang au moyen d'un tube introduit dans l'une de vos veines. Cette intervention, appelée « leucaphérèse », peut durer de 3 à 6 heures et devra peut-être être répétée.
- Vos cellules sanguines seront congelées et envoyées au laboratoire qui préparera votre traitement par Kymriah. La durée de la fabrication de Kymriah est variable : elle est d'environ 3 à 4 semaines dans certains cas.
- En attendant que Kymriah soit prêt, votre médecin pourrait vous administrer un traitement pour stabiliser votre cancer si celui-ci s'aggrave et progresse durant cette période. Ce traitement risque de provoquer des effets secondaires, dont certains pourraient être graves ou mettre votre vie en danger. Votre médecin vous informera des effets secondaires possibles de ce traitement.

- Avant que vous receviez Kymriah, votre médecin pourrait aussi vous administrer une chimiothérapie pendant quelques jours pour préparer votre organisme au traitement par Kymriah.
- Kymriah est un traitement fabriqué spécialement pour vous. Il peut arriver que Kymriah ne puisse pas être fabriqué et administré avec succès. Dans certains cas, on peut procéder à une deuxième tentative de fabrication.

Médicaments administrés avant la perfusion de Kymriah

Il est possible que vous receviez des médicaments destinés à réduire le risque de réactions liées à la perfusion et/ou de fièvre de 30 à 60 minutes avant l'administration de Kymriah. Il pourrait s'agir entre autres d'acétaminophène et d'un antihistaminique H₁, comme la diphenhydramine.

Comment Kymriah est-il administré?

- Votre médecin vérifiera que les éléments d'identification qui figurent sur le sac pour perfusion sont bien les vôtres.
- Votre médecin vous administrera Kymriah par perfusion, c'est-à-dire au goutte-à-goutte par un tube introduit dans l'une de vos veines. En général, cette perfusion dure moins d'une heure. Durant la perfusion, le médecin surveillera si vous avez de la difficulté à respirer ou si vous avez des étourdissements (symptômes possibles de réactions allergiques).

Le traitement par Kymriah consiste en une administration unique.

Après la perfusion de Kymriah

Prévoyez de rester à proximité (à moins de 2 heures de route) de l'hôpital où vous avez été traité pendant au moins 4 semaines après avoir reçu Kymriah. Votre médecin vous recommandera de retourner 2 ou 3 fois à l'hôpital pendant la première semaine, à tout le moins, et évaluera si vous avez besoin de rester hospitalisé après la perfusion. Cela permettra à votre médecin d'évaluer l'efficacité du traitement et de prendre en charge les effets secondaires que vous pourriez ressentir.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Kymriah?

Les effets secondaires énumérés ci-dessous sont les plus fréquents (mais non les seuls) que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez Kymriah. Si vous présentez un effet secondaire, même s'il ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Très fréquents :

- Douleur abdominale, constipation, perte de poids
- Faiblesse musculaire, spasmes musculaires
- Symptômes d'une augmentation du taux de sucre dans le sang, notamment soif, diminution du débit urinaire, urine foncée, rougeur et sécheresse de la peau, irritabilité
- Enflure des bras et des jambes

Fréquents :

- Enflure de l'abdomen
- Changement ou perte de la vision
- Maux de gorge, congestion nasale, symptômes semblables à la grippe
- Ballonnements, ulcères dans la bouche, sécheresse de la bouche

- Réactions cutanées, notamment éruption cutanée, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, démangeaisons (prurit), rougeur de la peau (érythème), transpiration excessive (hyperhidrose)
- Crampes musculaires
- Détresse émotionnelle excessive (anxiété)
- Troubles du sommeil

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
TRÈS FRÉQUENT		
Sensation de chaleur, fièvre, frissons ou grelottements, toux (symptômes possibles d'une infection)		√
Tendance à saigner ou à se faire des bleus plus facilement que d'habitude (symptômes possibles d'une diminution du nombre de certaines cellules, appelées « plaquettes », dans le sang)		√
Infections fréquentes, faiblesse, fatigue, fièvre, frissons et/ou grelottements, maux de gorge, ulcères dans la bouche, éruption cutanée, enflure, jaunissement ou pâleur de la peau, jaunissement du blanc des yeux, saignement interne ou externe difficile à arrêter, sang dans les urines, souffle court, mouvements anormaux du corps, irritabilité (symptômes possibles de troubles du sang)		√
Fatigue extrême, faiblesse, essoufflement (symptômes possibles d'une diminution du nombre de globules rouges)		√
Forte fièvre, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration excessive, éruption cutanée, perte d'appétit, fatigue, maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère, essoufflement, difficulté à respirer, respiration rapide, coloration bleutée des lèvres ou des extrémités (symptômes possibles du SRC)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Troubles respiratoires, notamment toux, respiration rapide, respiration douloureuse, essoufflement ou difficulté à respirer, souffle court (symptôme possible d'œdème pulmonaire, une accumulation de liquide dans les alvéoles [espaces aériens] des poumons qui nuit au passage de l'oxygène dans le sang)		√
Changement de la personnalité, maux de tête, confusion, paralysie d'une partie du corps ou de tout le corps, raideur de la nuque, troubles de la parole ou anomalies des mouvements oculaires (symptômes possibles d'encéphalopathie ou d'encéphalopathie métabolique)		√
Étourdissements, sensation de tête légère (symptômes possibles d'hypotension)		√
Infections virales, bactériennes ou fongiques		√
Enflure des chevilles (symptôme possible d'une diminution du taux d'albumine dans le sang)		√
Coloration bleue des lèvres ou des extrémités (hypoxie)		√
Diminution importante du débit urinaire (symptôme possible d'une lésion rénale aiguë)		√
FRÉQUENT		
Fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions (symptômes possibles d'une diminution du taux de sodium dans le sang)		√
Troubles du système nerveux central, notamment tremblements involontaires du corps, picotements ou engourdissement (paresthésie), altération de la mémoire ou de la pensée (troubles cognitifs), engourdissement ou picotements dans les doigts et les orteils (neuropathie périphérique), mouvements du corps incontrôlés tels que tremblements, soubresauts, secousses, spasmes, contractions ou troubles de la démarche (dysfonction motrice), difficulté à parler ou à comprendre (troubles de la parole)		√
Fièvre, malaise, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (symptômes possibles de lymphohistiocytose hémophagocytaire)		√
Production d'urine inférieure à la normale et/ou spasmes musculaires (symptômes possibles de syndrome de lyse tumorale)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler (symptômes possibles d'un accident vasculaire cérébral)		√
Convulsions, crises convulsives		√
Douleur neuropathique intense (névralgie)		√
Battements cardiaques rapides et/ou irréguliers, essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, enflure des pieds ou des jambes, arrêt des battements cardiaques (symptômes possibles d'insuffisance cardiaque, d'aggravation d'une insuffisance cardiaque existante ou d'un arrêt cardiaque)		√
Enflure et œdème (symptômes possibles d'un syndrome de fuite capillaire dans le contexte d'un SRC)		√
Forte fièvre, frissons, difficulté à respirer, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, selles sanglantes, diminution importante du débit urinaire (symptômes possibles d'un syndrome de défaillance multiviscérale)		√
Tremblements involontaires du corps, difficulté à écrire, difficulté à exprimer verbalement ses pensées, troubles de l'attention, somnolence (<i>symptômes possibles du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices</i>)		√
État de confusion grave (<i>delirium</i>)		√
Fièvre, frissons, grelottements, nausées, vomissements, fatigue, étourdissements, douleur au point d'insertion de l'aiguille, cloques (ampoules), démangeaisons et/ou essoufflement ou respiration sifflante durant ou peu après la perfusion (possible réaction à la perfusion)		√
PEU FRÉQUENT		
Difficulté à maîtriser ses mouvements (<i>ataxie</i>)		√
FRÉQUENCE INCONNUE		
Difficulté à respirer, étourdissements (symptômes possibles de réactions allergiques)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas graves seulement	Tous les cas
Faiblesse ou engourdissement des bras ou des jambes, détérioration ou perte de la vision, idées fixes ou pensées irrationnelles non partagées par les autres, maux de tête, altération de la mémoire ou de la pensée, comportements inhabituels (symptômes possibles de neurotoxicité)		√
Symptômes d'un nouveau cancer, y compris un nouveau lymphome ou une nouvelle leucémie provenant d'un type de globules blancs appelés <i>lymphocytes T</i> . Si vous avez une leucémie à lymphocytes T, celle-ci peut se manifester par des symptômes tels que fièvre, sensation de faiblesse, saignement des gencives et bleus sur la peau. Si vous avez un lymphome des lymphocytes T, celui-ci peut se manifester par des symptômes tels que fièvre inexplicée, sensation de faiblesse, transpiration la nuit et perte de poids soudaine.		√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Pour la population en général : Si vous souffrez d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez le déclarer à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et Novartis Pharma Canada inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Pour en savoir plus sur Kymriah :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<https://www.novartis.ca/fr>) ou encore par téléphone en composant le 1 800 363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par
Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 29 octobre 2024

Kymriah est une marque déposée.