



Matériel d'information exigé
par l'autorité compétente

Guide

destiné aux professionnels de santé

BREYANZI® (Lisocabtagène Maraleucel)

Ce matériel d'information a été exigé par Swissmedic au titre de mesure de réduction des risques. Il vise à garantir que le personnel de santé connaît et prend en compte les exigences particulières en matière de sécurité relatives à BREYANZI®. La responsabilité juridique du matériel d'information incombe à BMS.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des tableaux | 4 |
| Liste des abréviations | 4 |
| 1 Introduction | 5 |
| 2 Mesures supplémentaires de réduction des risques..... | 5 |
| 3 Points importants à prendre en compte avant d'administrer BREYANZI® | 6 |
| Des instructions détaillées sur la procédure de manipulation et de décongélation de BREYANZI® sont fournies dans le guide de manipulation et d'administration du produit. | |
| 4 Surveillance du patient après l'administration de BREYANZI® | 6 |
| 5 Risques pour la sécurité associés à BREYANZI® | 7 |
| 6 Syndrome de relargage de cytokines..... | 7 |
| 6.1 Signes et symptômes du syndrome de relargage de cytokines | 7 |
| 6.2 Prise en charge du syndrome de relargage de cytokines | 7 |
| 7 Toxicité neurologique | 10 |
| 7.1 Signes et symptômes d'une toxicité neurologique..... | 10 |
| 7.2 Détermination du grade des événements de toxicité neurologique..... | 10 |
| 7.3 Prise en charge d'une toxicité neurologique | 10 |
| 8 Service d'analyse du transgène pour l'évaluation des tumeurs secondaires | 13 |
| 9 Conseils aux patients..... | 14 |
| 10 Signalement des effets indésirables | 15 |
| 11 Coordonnées du laboratoire pharmaceutique..... | 15 |
| 12 Références | 15 |

Liste des tableaux

| | | |
|------------|---|----|
| Tableau 1: | Détermination du grade du syndrome de relargage de cytokines et recommandations de prise en charge | 9 |
| Tableau 2: | Détermination du grade des différents symptômes neurologiques d'une toxicité neurologique selon les critères CTCAE 4.03 utilisée pour déterminer le grade global d'une toxicité neurologique..... | 11 |
| Tableau 3: | Détermination du grade d'une toxicité neurologique et recommandations de prise en charge | 12 |

Liste des abréviations

| Abréviation | Définition |
|------------------|---|
| CAR | Récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor) |
| CD | Cluster de différenciation |
| CTCAE | Critères terminologiques communs de description des effets indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| SRC | Syndrome de relargage de cytokines |
| EBMT | Société européenne de greffe de sang et de moelle osseuse (European Society for Blood and Marrow Transplantation) |
| UE | Union européenne |
| FiO ₂ | Fraction d'oxygène inspiré |
| PS | Professionnel de santé |
| ICANS | Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) |
| IV | Par voie intraveineuse |
| AcM | Anticorps monoclonal |
| NCI | Institut national du cancer des États-Unis (National Cancer Institute) |
| PGR | Plan de gestion des risques |
| scFv | Fragment variable à chaîne unique (single chain variable fragment) |

1 Introduction

BREYANZI® (lisocabtagène maraleucel) est un produit autologue à base de cellules génétiquement modifiées dirigé contre le cluster de différenciation (CD) 19 composé de lymphocytes T CD8+ et CD4+ purifiés, qui ont été transduits séparément ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral incompetent pour la réplication exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 comprenant un domaine de liaison à fragment variable à chaîne unique (scFv) dérivé d'un anticorps monoclonal (AcM) murin spécifique au CD19 (FMC63) et une partie des domaines de signalisation en chaîne de l'endodomaine costimulateur 4-1BB et du CD3 zêta (ζ) et un récepteur du facteur de croissance épidermique tronqué non fonctionnel.

BREYANZI® contient des lymphocytes T viables positifs pour CAR (CAR+), contenant une composition définie de composants cellulaires CD8+ et CD4+. Chaque flacon de composants de 4,6 ml contient du lisocabtagène maraleucel à une concentration spécifique au lot de lymphocytes T autologues modifiés génétiquement pour exprimer des lymphocytes T viables CAR+ anti-CD19. Le produit est conditionné dans un ou plusieurs flacons contenant une dispersion cellulaire de $5,1$ à 322×10^6 lymphocytes T viables CAR+ ($1,1$ à 70×10^6 lymphocytes T viables CAR+/ml) pour chaque composant en suspension dans une solution de cryoconservation.

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion pour perfusion de lymphocytes T viables CAR+ dans un ou plusieurs flacons.

Pour plus d'informations sur l'indication et la posologie, consultez les informations de prescription suisses approuvées sur www.swissmedinfo.ch.



2 Mesures supplémentaires de réduction des risques

Ce guide éducatif fait partie des mesures supplémentaires de réduction du risque pour BREYANZI® et contient des informations concernant certains effets indésirables associés à BREYANZI®, comme le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et des toxicités neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Ce ne sont pas les seuls effets indésirables associés à BREYANZI®. Pour plus d'informations, consultez les informations de prescription du produit BREYANZI®.

Les hôpitaux et leurs centres associés ne peuvent dispenser BREYANZI® que s'ils sont agréés conformément au programme de distribution contrôlée approuvé:

- en s'assurant qu'il est possible d'avoir accès immédiatement à au moins 2 doses de tocilizumab par patient au centre avant la perfusion de BREYANZI®. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose précédente.
- Les professionnels de santé (PS) impliqués dans le traitement d'un patient ont terminé le programme éducatif.

Les professionnels de santé qui sont censés prescrire, distribuer et administrer BREYANZI® à un patient doivent suivre le programme éducatif en recevant des informations conformément au programme éducatif destiné aux professionnels de santé convenu.

3 Points importants à prendre en compte avant d'administrer BREYANZI®

Des instructions détaillées sur la procédure de manipulation et de décongélation de BREYANZI® sont fournies dans le guide de manipulation et d'administration du produit.

Pour réduire les risques pour la sécurité associés au traitement par BREYANZI®, avant toute commande de BREYANZI®, les établissements de santé administrant le traitement par CAR T doivent respecter les mesures de réduction des risques décrites dans ce guide destiné aux professionnels de santé.

BREYANZI® doit être administré dans un établissement de santé agréé.

Avant la perfusion, les hôpitaux et les centres associés doivent s'assurer qu'il y a au moins 2 doses de tocilizumab (à utiliser en cas de SRC) disponibles pour une utilisation immédiate sur site. L'établissement de santé doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque dose précédente.

Le traitement par BREYANZI® doit être instauré sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par BREYANZI®.

C'est à l'établissement de santé de veiller à ce que ce guide soit transmis à tout le personnel concerné.

En raison des risques associés au traitement par BREYANZI®, la perfusion doit être reportée si les patients présentent l'une des affections suivantes:

- Événements indésirables sévères non résolus (en particulier événements pulmonaires ou cardiaques ou hypotension), y compris les effets dus aux chimiothérapies précédentes
- Infections actives non contrôlées ou troubles inflammatoires.
- Maladie du greffon contre l'hôte active.

4 Surveillance du patient après l'administration de BREYANZI®

Au moins pendant la première semaine après la perfusion, une surveillance quotidienne des patients afin de déceler les signes et les symptômes d'un SRC, d'événements neurologiques et d'autres toxicités doit être mise en place. Ensuite, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin en fonction de son état général. Surveillez les patients pendant au moins 2 semaines après la perfusion pour déceler les signes et les symptômes d'un SRC. Lors des premiers signes ou symptômes de SRC et/ou d'événements neurologiques graves, le patient doit être admis à l'hôpital et surveillé.

Il doit être indiqué aux patients de résider à proximité de l'établissement de santé agréé pendant au moins 2 semaines après la perfusion.

Les patients et les aidants doivent être informés de l'apparition tardive potentielle d'un SRC et/ou de toxicités neurologiques et doivent consulter immédiatement un médecin si les patients présentent des signes ou des symptômes de SRC et/ou de toxicités neurologiques.

La Société européenne de greffe de sang et de moelle osseuse (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) tient un registre de suivi des patients ayant reçu BREYANZI®.

Les professionnels de la santé doivent informer leurs patients de l'importance de contribuer à un tel registre et les encourager à s'inscrire au registre de l'EBMT après le traitement par BREYANZI® pour

le suivi à long terme de la sécurité d'emploi et de l'efficacité, pendant une période allant jusqu'à 15 ans après la perfusion.

Des informations supplémentaires peuvent être obtenues auprès de registryhelpdesk@ebmt.org

5 Risques pour la sécurité associés à BREYANZI®

Des cas de syndrome de relargage de cytokines, dont des réactions fatales ou menaçant le pronostic vital, peuvent se produire après la perfusion de BREYANZI®. Dès les premiers signes de SRC, un traitement avec des soins de soutien, du tocilizumab seul ou associé à des corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le Tableau 1.

Des toxicités neurologiques, dont un ICANS, pouvant être sévères ou menacer le pronostic vital, se sont produites après le traitement par BREYANZI®, y compris pendant un SRC, après la résolution d'un SRC ou en l'absence de SRC. En cas de suspicion d'une toxicité neurologique, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 4.

6 Syndrome de relargage de cytokines

6.1 Signes et symptômes du syndrome de relargage de cytokines

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est une toxicité non spécifique de l'antigène, qui résulte de l'activation immunitaire de haut niveau liée au mécanisme d'action de BREYANZI®.

Les symptômes cliniques et la sévérité du SRC sont très variables, allant de symptômes pseudo grippaux légers à une défaillance multiviscérale. La fièvre est une caractéristique du SRC.

La prise en charge peut être compliquée par l'existence de comorbidités.

En cas de SRC sévère ou menaçant le pronostic vital, il faut envisager une surveillance en unité de soins intensifs et un traitement de soutien.

Dans les études cliniques, les manifestations les plus fréquentes du SRC chez les patients recevant BREYANZI® comprenaient la pyrexie, l'hypotension, la tachycardie, les frissons, l'hypoxie, les céphalées, les nausées, la dyspnée et la fatigue.

6.2 Prise en charge du syndrome de relargage de cytokines

Les patients doivent être surveillés au moins une fois par jour la première semaine suivant la perfusion afin de déceler tout signe ou symptôme de SRC. Ensuite, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin en fonction de son état général. Surveillez les patients pendant au moins 2 semaines après la perfusion pour déceler les signes et les symptômes d'un SRC.

- Les patients et les aidants doivent être informés de l'apparition tardive potentielle d'un SRC et doivent consulter immédiatement un médecin si les patients présentent des signes ou des symptômes de SRC.
- Identifiez un SRC d'après le tableau clinique. Évaluez et traitez d'autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire/Un syndrome d'activation des macrophages doivent être envisagés chez les patients atteints d'un SRC sévère ou ne répondant pas au traitement.
- Dès les premiers signes de SRC, un traitement avec des soins de soutien, du tocilizumab seul ou associé à des corticoïdes doit être instauré, comme indiqué dans le Tableau 1.
- Le fonctionnement du cœur et des organes des patients présentant un SRC doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à la résolution des symptômes.
- En cas de SRC sévère ou menaçant le pronostic vital, il faut envisager une surveillance en unité de soins intensifs et un traitement de soutien.
- Si une toxicité neurologique concomitante est suspectée pendant le SRC, administrez:
 - des corticoïdes conformément à l'intervention la plus énergique selon les grades du SRC et des toxicités neurologiques indiqués dans le Tableau 1 et le Tableau 4;
 - du tocilizumab selon le grade du SRC indiqué dans le Tableau 1;
 - des anticonvulsivants selon le grade de la toxicité neurologique indiqué dans le Tableau 4.

Tableau 1: Détermination du grade du syndrome de relargage de cytokines et recommandations de prise en charge

| Grade du SRC ¹ | Tocilizumab | Corticoïdes ^a |
|---|--|---|
| Grade 1: Fièvre | S'il s'est écoulé 72 heures ou plus depuis la perfusion, traitez les symptômes, car le tocilizumab n'est pas recommandé. S'il s'est écoulé moins de 72 heures depuis la perfusion, envisagez d'administrer du tocilizumab 8 mg/kg par voie IV pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg). | S'il s'est écoulé 72 heures ou plus depuis la perfusion, traitez les symptômes, car les corticoïdes ne sont pas recommandés. S'il s'est écoulé moins de 72 heures depuis la perfusion, envisagez d'administrer 10 mg de dexaméthasone par voie IV toutes les 24 heures. |
| Grade 2: Symptômes nécessitant une intervention modérée et répondant à cette intervention. Fièvre, besoin en oxygène inférieur à 40 % de la FiO ₂ ou hypotension répondant à l'administration de solutés ou à une faible dose de vasopresseur, ou toxicité organique de Grade 2. | Administrez du tocilizumab 8 mg/kg par voie IV pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg). | S'il s'est écoulé 72 heures ou plus depuis la perfusion, envisagez d'administrer 10 mg de dexaméthasone par voie IV toutes les 12 à 24 heures. S'il s'est écoulé moins de 72 heures depuis la perfusion, administrez 10 mg de dexaméthasone par voie IV toutes les 12 à 24 heures. |
| | Si l'on observe une progression rapide des symptômes ou aucune amélioration dans les 24 heures, répétez l'administration de tocilizumab. Ne dépassez pas 3 doses de tocilizumab par 24 heures et 4 doses en tout. Augmentez progressivement la dose et la fréquence de dexaméthasone (10 mg à 20 mg par voie IV toutes les 6 à 12 heures). En l'absence d'amélioration ou en cas de progression rapide continue, augmentez la dexaméthasone, passez à une dose élevée de méthylprednisolone 2 mg/kg, si nécessaire. Après 2 doses de tocilizumab, envisagez de passer à un autre immunosuppresseur. | |
| Grade 3: Symptômes nécessitant une intervention énergique et répondant à cette intervention. Fièvre, besoin en oxygène supérieur ou égal à 40 % de la FiO ₂ ou hypotension nécessitant une dose élevée de vasopresseur ou plusieurs vasopresseurs, ou toxicité organique de Grade 3 ou hypertransaminasémie de Grade 4. | Conformément au Grade 2. | Administrez de la dexaméthasone 10 mg par voie IV toutes les 12 heures. |
| | En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmentez l'utilisation du tocilizumab et des corticoïdes conformément au Grade 2. | |
| Grade 4: Symptômes menaçant le pronostic vital. Nécessité d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou toxicité organique de Grade 4 (à l'exception d'une hypertransaminasémie). | Conformément au Grade 2. | Administrez 20 mg de dexaméthasone par voie IV toutes les 6 heures. |
| | En l'absence d'amélioration dans les 24 heures ou en cas de progression rapide du SRC, augmentez l'utilisation du tocilizumab et des corticoïdes conformément au Grade 2. | |

^a Si un traitement par corticoïdes est instauré, poursuivez-le pendant au moins 3 doses ou jusqu'à la résolution complète des symptômes et envisagez de réduire progressivement les corticoïdes.

Abréviations: FiO₂: fraction d'oxygène inspiré; IV: par voie intraveineuse; SRC: syndrome de relargage de cytokines.

7 Toxicité neurologique

7.1 Signes et symptômes d'une toxicité neurologique

Dans les études cliniques, les manifestations les plus fréquentes d'une toxicité neurologique chez les patients recevant BREYANZI® comprenaient une encéphalopathie, des tremblements, une aphasie, un délire, des céphalées, une ataxie et des étourdissements. Des crises convulsives et un œdème cérébral sont également survenus chez des patients traités par BREYANZI®. Reportez-vous au document d'étiquetage local pertinent et aux sections appropriées pour une description plus complète de la présentation de la toxicité neurologique dans les essais cliniques portant sur BREYANZI®.

7.2 Détermination du grade des événements de toxicité neurologique

Le grade global d'un événement de neurotoxicité dépend du grade le plus élevé, selon les critères terminologiques communs de description des effets indésirables (Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) de l'Institut national du cancer (National Cancer Institute, NCI) des États-Unis, des différents symptômes neurologiques considérés comme des manifestations d'une neurotoxicité survenant ce jour-là (pour le grade quotidien) et pendant l'événement (pour le grade maximal; voir le Tableau 2).²

7.3 Prise en charge d'une toxicité neurologique

- La première semaine suivant la perfusion, les patients doivent être surveillés au moins une fois par jour afin de déceler des signes ou des symptômes de toxicités neurologiques. Après la première semaine, la fréquence de la surveillance est à la discrétion du médecin et doit être poursuivie au moins 2 semaines après la perfusion.
- Les patients et les aidants doivent être informés de l'apparition tardive potentielle de toxicités neurologiques et doivent consulter immédiatement un médecin si les patients présentent des signes ou des symptômes de toxicités neurologiques.
- En cas de suspicion d'une toxicité neurologique, elle doit être prise en charge conformément aux recommandations figurant dans le Tableau 3. D'autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées, dont des événements vasculaires. Un traitement de soutien en soins intensifs et une surveillance cardiopulmonaire continue doivent être mis en place en cas de toxicités neurologiques sévères ou menaçant le pronostic vital.
- Si un SRC concomitant est suspecté pendant une toxicité neurologique, administrez:
 - des corticoïdes conformément à l'intervention la plus énergique selon les grades du SRC et des toxicités neurologiques indiqués dans le Tableau 1 et le Tableau 3;
 - du tocilizumab selon le grade du SRC indiqué dans le Tableau 1;
 - des anticonvulsivants selon le grade de la toxicité neurologique indiqué dans le Tableau 3.

Tableau 2: Détermination du grade des différents symptômes neurologiques d'une toxicité neurologique selon les critères CTCAE 4.03 utilisée pour déterminer le grade global d'une toxicité neurologique

| Terme de l'effet indésirable/domaine de la neurotoxicité (NCI CTCAE Version 4.03) ² | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|--|---|---|
| Œdème cérébral ^a | S.O. | S.O. | S.O. | Menace pour le pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence |
| Confusion | Légère désorientation | Désorientation modérée; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Désorientation sévère; limitant les AVQ élémentaires | Menace pour le pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence |
| Délire | État de confusion aiguë léger | État de confusion aiguë modéré; limitant les AVQ nécessitant des instruments | État de confusion aiguë sévère; limitant les AVQ élémentaires; hospitalisation indiquée | Menace pour le pronostic vital; menaces de préjudice à soi-même ou à autrui; hospitalisation indiquée |
| Diminution du niveau de conscience | Diminution du niveau de vigilance | Sédation; faible réponse aux stimuli; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Réveil difficile | Menace pour le pronostic vital |
| Vertiges | Instabilité légère ou sensation de mouvement | Instabilité modérée ou sensation de mouvement; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Instabilité sévère ou sensation de mouvement; limitant les AVQ élémentaires | S.O. |
| Dysphasie ^b | État de conscience avec capacité réceptive ou expressive; sans altération de l'aptitude à communiquer | Dysphasie réceptive ou expressive modérée; altération de l'aptitude à communiquer spontanément | Dysphasie réceptive ou expressive sévère; altérant l'aptitude à lire, à écrire ou à communiquer de façon intelligible | S.O. |
| Encéphalopathie | Symptômes légers | Symptômes modérés; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Symptômes sévères; limitant les AVQ élémentaires | Menace pour le pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence |
| Céphalées | Douleur légère | Douleur modérée; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Douleur sévère; limitant les AVQ élémentaires | S.O. |
| Crises convulsives | Crise convulsive partielle brève; sans perte de connaissance | Crise convulsive généralisée brève | Crises convulsives multiples en dépit d'un traitement médical | Menace pour le pronostic vital; crises convulsives répétées et prolongées |
| Tremblement | Symptômes légers | Symptômes modérés; limitant les AVQ nécessitant des instruments | Symptômes sévères; limitant les AVQ élémentaires | S.O. |

^a Le terme utilisé pour l'effet indésirable dans le NCI CTCAE v.4.03 est «Œdème cérébral».

^b Comprend également l'aphasie.

Abréviations: AVQ: activités de la vie quotidienne; NCI CTCAE: critères terminologiques communs de description des événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events) de l'Institut national du cancer (National

Tableau 3: Détermination du grade d'une toxicité neurologique et recommandations de prise en charge

| Grade de la toxicité neurologique ^a | Corticoïdes et anticonvulsivants |
|---|--|
| Grade 1: Légère ou asymptomatique | Instaurez un traitement anticonvulsivant non sédatif (par exemple, lévétiracétam) en prévention des crises convulsives. Si les symptômes surviennent en moins de 72 heures ou plus après la perfusion, envisagez d'administrer 10 mg de dexaméthasone par voie IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours. S'il s'est écoulé 72 heures ou plus depuis la perfusion, placez le patient en observation. |
| Grade 2: Modérée | Instaurez un traitement anticonvulsivant non sédatif (par exemple, lévétiracétam) en prévention des crises convulsives. Dexaméthasone à une dose de 10 mg par voie IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus longtemps si les symptômes persistent. Envisagez de réduire progressivement la dose si l'exposition totale au corticoïde a dépassé 3 jours. En cas d'aggravation de la toxicité neurologique ou en l'absence d'amélioration après 24 heures, augmentez la dose et/ou la fréquence d'administration de dexaméthasone jusqu'à une posologie maximale de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures supplémentaires ou en cas de progression rapide des symptômes ou de complications menaçant le pronostic vital, administrez de la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, puis 2 mg/kg fractionnés en 4 doses par jour ; réduction progressive de la dose en 7 jours). |
| Grade 3: Sévère ou médicalement significative, mais sans menace immédiate pour le pronostic vital; hospitalisation ou prolongement d'une hospitalisation indiqué; invalidante | Instaurez un traitement anticonvulsivant non sédatif (par exemple, lévétiracétam) en prévention des crises convulsives. Dexaméthasone à une dose de 10 à 20 mg par voie IV toutes les 8 à 12 heures. Les corticoïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 3. En cas d'aggravation de la toxicité neurologique ou en l'absence d'amélioration après 24 heures, passez à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, puis 2 mg/kg fractionnés en 4 doses par jour; réduction progressive de la dose en 7 jours). En cas de suspicion d'un œdème cérébral, envisagez de recourir à l'hyperventilation et d'instaurer un traitement hyperosmolaire. Administrez une dose élevée de méthylprednisolone (dose et fréquence conformément au Grade 2). En cas de suspicion d'un œdème cérébral, envisagez de recourir à l'hyperventilation et d'instaurer un traitement hyperosmolaire. Donnez de la méthylprednisolone à dose élevée (1 à 2 g, renouvelés toutes les 24 heures si nécessaire; réduisez progressivement la dose quand l'état clinique le justifie) et cyclophosphamide 1,5 g/m ² . |
| Grade 4: Menaçant le pronostic vital | Instaurez un traitement anticonvulsivant non sédatif (par exemple, lévétiracétam) en prévention des crises convulsives. Dexaméthasone à une dose de 20 mg par voie IV toutes les 6 heures. En cas d'aggravation de la toxicité neurologique ou en l'absence d'amélioration après 24 heures, passez à la méthylprednisolone (dose et fréquence conformément au Grade 2). En cas de suspicion d'un œdème cérébral, envisagez de recourir à l'hyperventilation et d'instaurer un traitement hyperosmolaire. Donnez de la méthylprednisolone à dose élevée (1 à 2 g, renouvelés toutes les 24 heures, si nécessaire; réduisez progressivement la dose quand l'état clinique le justifie) et cyclophosphamide 1,5 g/m ² . |

^a Critères NCI CTCAE (version 4.03) pour la classification des toxicités neurologiques.

Abréviation: IV: par voie intraveineuse.

8 Service d'analyse du transgène pour l'évaluation des tumeurs secondaires

Les patients traités par BREYANZI® pourraient développer des tumeurs malignes secondaires. Les patients doivent être surveillés tout au long de leur vie pour déceler des tumeurs malignes secondaires.

Si l'on identifie qu'une tumeur maligne secondaire provient des lymphocytes T ou si l'on suspecte qu'elle a un lien de causalité avec BREYANZI®, la société doit être contactée pour obtenir des instructions de prélèvement d'échantillons tumoraux pour l'analyse transgénique. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients de l'importance de donner leur consentement pour transférer leurs échantillons à BMS pour des analyses transgéniques.

Un échantillon tumoral présentant une atteinte active confirmée de la maladie sera demandé pour tester la présence du transgène de BREYANZI®. L'échantillon le plus approprié pour l'analyse est l'échantillon tumoral diagnostique original prélevé précédemment et utilisé pour le diagnostic de la tumeur maligne secondaire. Si l'échantillon tumoral diagnostique original n'est pas disponible, un échantillon tumoral prélevé après le diagnostic et confirmé comme étant impliqué dans la tumeur maligne secondaire est acceptable. Dans le cas d'une tumeur maligne secondaire avec atteinte de la moelle osseuse, le prélèvement de moelle osseuse est l'échantillon préféré à la biopsie de moelle osseuse pour analyse, si disponible. Outre les échantillons tumoraux, le sang périphérique prélevé lors du diagnostic de la tumeur maligne secondaire peut également être demandé pour analyse.

Si des taux de transgène de BREYANZI® sont détectés à des niveaux admissibles dans l'échantillon tumoral, une analyse du site d'insertion sera effectuée pour évaluer la clonalité de la population cellulaire transduite en identifiant la fréquence et l'emplacement des sites d'insertion afin de déterminer si une mutagenèse insertionnelle est suspectée dans le développement de la tumeur maligne. Si une mutagenèse insertionnelle est suspectée, des tests supplémentaires pourront être effectués pour étudier l'implication de la thérapie cellulaire génétique modifiée dans la tumeur maligne secondaire.

Des détails sur les types et les quantités d'échantillons tumoraux et sanguins acceptables pour les analyses, ainsi que des informations sur les analyses qui seront effectuées, sont disponibles dans le protocole observationnel CA082085 Transgene Assay Service, étude NCT06357754, sur le site Web clinicaltrials.gov.

Les résultats des tests peuvent être fournis au professionnel de santé déclarant sur demande.

Si une tumeur maligne secondaire survient après le traitement par BREYANZI®, les professionnels de santé sont invités à contacter directement la société par les moyens suivants:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

9 Conseils aux patients

Conseillez au patient de lire la feuille d'information du patient.

Parlez au patient des risques de SRC, de toxicité neurologique, dont l'ICANS, et de tumeur maligne secondaire provenant des lymphocytes T.

Les patients et les aidants doivent être informés de l'apparition tardive potentielle d'un SRC et/ou de toxicités neurologiques et doivent consulter immédiatement un médecin si les patients présentent des signes ou des symptômes de SRC et/ou de toxicités neurologiques. Conseillez-leur de consulter immédiatement un médecin dans l'un des cas suivants:

Effets indésirables neurologiques

Les éléments suivants peuvent être des symptômes de l'ICANS:

- Confusion
- Désorientation dans le temps et/ou l'espace
- Baisse de la vigilance (diminution du niveau de conscience)
- Difficultés à parler ou ralentissement de l'élocution
- Troubles de la mémoire
- Tremblements
- Vertiges
- Céphalées
- Troubles de la coordination et de l'équilibre
- Faiblesse ou difficulté à bouger
- Paralysie

Syndrome de relargage de cytokines

- Fièvre
- Frissons ou tremblements
- Fatigue
- Rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- Sensation d'étourdissement et d'essoufflement
- Difficulté à respirer

Remettez la carte de patient au patient et indiquez-lui les points suivants:

- Les symptômes à surveiller figurent également sur la carte de patient.
- Il doit avoir la carte de patient sur lui en permanence et toujours la présenter au médecin ou au personnel infirmier lorsqu'il les consulte ou s'il est hospitalisé.
- Le médecin ayant administré le traitement par BREYANZI® indiquera le numéro de lot et les coordonnées sur la carte de patient.

Indiquez aux patients qu'il est nécessaire:

- de résider à proximité de l'établissement de santé agréé au moins 2 semaines après la perfusion;
- d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses au moins 2 semaines après la perfusion de BREYANZI®.

10 Signalement des effets indésirables

Le signalement des effets indésirables après l'administration de BREYANZI® est important et permet de surveiller en continu le rapport bénéfice/risque du traitement.

Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté en ligne sur le portail ELViS (Electronic Vigilance System). Vous pouvez obtenir des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Pour signaler les effets indésirables au titulaire de l'AMM:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

11 Coordonnées du laboratoire pharmaceutique

Pour plus d'informations sur le document éducatif destiné aux professionnels de santé, les informations de prescription suisses et les informations destinées aux patients ou si vous avez des questions, contactez:

E-Mail: medinfo.switzerland@bms.com

Telefon: 041 767 72 55

12 Références

¹ Lee DW, Gardner R, Porter DL et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95. Errata in *Blood*: 2015;126(8):1048 and *Blood* 2016;128(11):1533.

² National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

³ Informations de prescription suisses de BREYANZI® (www.swissmedicininfo.ch)

