

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) è un trattamento immunoterapico a base di cellule T autologhe geneticamente modificate in modo da riconoscere l'antigene CD19. Per preparare Yescarta, le cellule T del paziente vengono prelevate e modificate geneticamente *ex vivo* mediante trasduzione retrovirale in modo che esprimano un recettore chimerico per l'antigene, detto CAR (*chimeric antigen receptor*), contenente un frammento variabile a catena singola dell'anticorpo anti-CD19 di origine murina, legato al dominio costimolatorio di CD28 e al dominio di segnalazione di CD3-zeta. Le cellule T CAR-positivo anti-CD19 vive vengono moltiplicate e reinfuse nel paziente, dove saranno in grado di riconoscere ed eliminare le cellule che esprimono l'antigene CD19.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni singola sacca per infusione di Yescarta, specifica per il paziente, contiene una dispersione di cellule T CAR anti-CD19 in circa 68 mL, per una dose target di 2 x 10⁶ cellule T CAR-positivo anti-CD19 vive per kg di peso corporeo (intervallo: 1 x 10⁶ - 2 x 10⁶ cellule/kg), con un massimo di 2 x 10⁸ cellule T CAR anti-CD19.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni sacca di Yescarta contiene 300 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da limpida a opaca, di colore da bianco a rosso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yescarta deve essere somministrato in una struttura clinica qualificata.

La terapia con Yescarta deve essere avviata sotto la guida e la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dei tumori maligni ematologici ed istruito nella somministrazione e nella gestione di pazienti trattati con Yescarta. Prima dell'infusione devono essere disponibili dispositivi di emergenza e almeno una dose di tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS), e. Il centro di trattamento deve avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.

Posologia

Yescarta è destinato esclusivamente all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

Una singola dose di Yescarta contiene 2×10^6 cellule T CAR-positivo vive per kg di peso corporeo (o un massimo di 2×10^8 cellule T CAR-positivo vive per i pazienti con peso ≥ 100 kg) in circa 68 mL di dispersione in una sacca per infusione.

La disponibilità di Yescarta deve essere confermata prima dell'inizio del regime di deplezione linfocitaria.

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

- Il 5°, il 4° e il 3° giorno precedenti l'infusione di Yescarta, il paziente dovrà sottoporsi a un regime di chemioterapia linfodepletiva che prevede l'infusione endovenosa di 500 mg/m² di ciclofosfamide e 30 mg/m² di fludarabina.

Pre-medicazione

- Si raccomanda di somministrare 500-1.000 mg di paracetamolo per via orale e da 12,5 a 25 mg di difenidramina per via endovenosa oppure orale (o equivalente) circa un'ora prima dell'infusione di Yescarta.
- L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato in quanto potrebbe interferire con l'attività di Yescarta.

Monitoraggio

- Nei primi 10 giorni dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati quotidianamente per identificare segni e sintomi di potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i primi 10 giorni successivi all'infusione o alla comparsa dei primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici.
- Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV)

Non esiste alcuna esperienza clinica in pazienti con infezione attiva da HIV, HBV o HCV.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Yescarta nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'efficacia è risultata in linea con quella della popolazione generale dei pazienti trattati.

Modo di somministrazione

Yescarta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

Yescarta non deve essere irradiato. NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Precauzioni da osservare prima di manipolare o somministrare il medicinale

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Yescarta devono adottare precauzioni appropriate (indossare guanti e occhiali) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione di Yescarta

- Controllare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori del paziente riportati sul contenitore metallico di Yescarta.
- La sacca contenente Yescarta non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.
- Una volta confermata l'identità del paziente, rimuovere la sacca di Yescarta dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca.
- Ispezionare la sacca del prodotto visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca risulta danneggiata, seguire le linee guida locali (oppure contattare immediatamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) Kite).
- Posizionare la sacca per infusione in una seconda sacca sterile o secondo quanto previsto dalle linee guida locali.
- Scongelare Yescarta a circa 37 °C mediante un bagno ad acqua o un metodo di scongelamento a secco, fino a far scomparire qualsiasi traccia visibile di ghiaccio nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per rimuovere eventuali aggregati di materiale cellulare. Se nella sacca sono ancora visibili aggregati di cellule, continuare a miscelarne delicatamente il contenuto. I piccoli aggregati di materiale cellulare dovrebbero disperdersi se il contenuto della sacca viene agitato manualmente con delicatezza. Yescarta non deve essere sottoposto a lavaggio, centrifugazione e/o risospensione in un altro liquido prima dell'infusione. Lo scongelamento dovrebbe richiedere circa 3-5 minuti.
- Una volta scongelato, Yescarta è stabile a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 3 ore.

Somministrazione

- Solo per uso autologo.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili dosi di tocilizumab e dispositivi di emergenza.
- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Si raccomanda di somministrare Yescarta mediante accesso venoso centrale.
- Verificare nuovamente che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori sulla sacca di Yescarta.
- Lavare le linee infusionali con 0,9% soluzione fisiologica (0,154 mmol di sodio per mL) prima dell'infusione.
- Infondere l'intero contenuto della sacca di Yescarta entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica. Yescarta è stabile a temperatura ambiente per un massimo di 3 ore dallo scongelamento.
- Agitare delicatamente la sacca durante l'infusione di Yescarta per evitare la formazione di aggregati di cellule.
- Terminata l'infusione dell'intero contenuto della sacca, lavare le linee infusionali con 0,9% soluzione di sodio cloruro (0,154 mmol di sodio per mL) alla stessa velocità di infusione, completando la somministrazione dell'intera dose di Yescarta.

Per le precauzioni particolari per lo smaltimento, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere tenute in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di garantire la tracciabilità, il nome e il numero di lotto del medicinale e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

Informazioni generali

A causa dei rischi associati al trattamento con Yescarta, l'infusione deve essere ritardata se il paziente presenta le seguenti condizioni:

- Reazioni avverse gravi non risolte (specialmente reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti.
- Infezione attiva non controllata.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (rigetto, *graft-versus-host disease*, GVHD) attiva.

I pazienti trattati con Yescarta non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Yescarta è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve essere somministrato ad altri pazienti. Prima dell'infusione, occorre verificare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori sulla sacca per infusione e sul contenitore metallico di Yescarta. Non procedere all'infusione di Yescarta se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.

Malattie concomitanti

I pazienti con patologie attive del sistema nervoso centrale (SNC) o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata, sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e necessitano di particolare attenzione.

Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (SNC)

Non vi è esperienza sull'uso di Yescarta in pazienti con linfoma primitivo del SNC. Pertanto, il rapporto beneficio/rischio di Yescarta in questa popolazione non è stato stabilito.

Sindrome da rilascio di citochine

Circa la totalità dei pazienti sviluppa una CRS, di grado variabile. Casi di CRS severa, incluse reazioni potenzialmente letali e morte, sono stati osservati molto comunemente con Yescarta, con un periodo di insorgenza da 1 a 12 giorni (vedere paragrafo 4.8). La CRS deve essere gestita a discrezione del medico, in base alla presentazione clinica del paziente e all'algoritmo per la gestione della CRS fornito nella Tabella 1. Per la CRS moderata o severa associata a Yescarta è stata somministrata una terapia a base di un inibitore del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) come tocilizumab.

Presso il centro, per ciascun paziente, deve essere presente e disponibile almeno 1 dose di tocilizumab per ciascun paziente da somministrare prima dell'infusione di Yescarta. Il centro di trattamento deve avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.

Dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati quotidianamente al fine di rilevare precocemente eventuali segni e sintomi di CRS per almeno 10 giorni presso una struttura clinica qualificata. Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente dovrà essere monitorato a discrezione del medico.

Occorre raccomandare ai pazienti di rimanere nei pressi di una struttura qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione e di consultare immediatamente un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di CRS. Sono stati sviluppati algoritmi di trattamento mirati al miglioramento di alcuni dei sintomi di CRS sperimentati dai pazienti trattati con Yescarta. Questi includono l'uso di tocilizumab oppure di tocilizumab e corticosteroidi in caso di CRS moderata, severa o potenzialmente letale, come indicato nella Tabella 1. I pazienti che sperimentano la CRS di Grado 2 o superiore (ad esempio, ipotensione non responsiva all'infusione di liquidi o ipossia che necessita di ossigenazione supplementare) devono essere monitorati mediante telemetria cardiaca continua e pulsossimetria. Per i pazienti che manifestano la CRS severa, si raccomanda di eseguire un ecocardiogramma per valutare la funzionalità cardiaca. In caso di CRS severa o potenzialmente letale, occorre tenere in considerazione una terapia di supporto in unità di terapia intensiva.

Yescarta non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive o malattie infiammatorie fino a che queste patologie non siano state risolte.

È noto che la CRS può essere associata a disfunzione d'organo (es. disfunzione epatica, renale, cardiaca e polmonare). Inoltre, la CRS può determinare un peggioramento delle malattie d'organo preesistenti. I pazienti con disfunzione cardiaca clinicamente significativa devono essere gestiti secondo gli standard di cura per le situazioni critiche come ad esempio l'esecuzione di un'ecocardiografia.

La diagnosi di CRS richiede l'esclusione di altre possibili cause della risposta infiammatoria sistemica, incluse le infezioni. In caso di neutropenia febbrile, valutare la presenza di infezioni e trattare con antibiotici ad ampio spettro, fluidi e altre misure di supporto secondo pratica clinica.

Nei pazienti con CRS severa o non responsiva, deve essere considerata una valutazione di linfocitopenia emofagocitica/sindrome da attivazione macrofagica (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS).

Yescarta continua a diffondersi e a persistere dopo la somministrazione di tocilizumab e corticosteroidi. Gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF) non sono raccomandati per la gestione della CRS associata a Yescarta.

Tabella 1: Valutazione della gravità della CRS e indicazioni di trattamento

Gravità della CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroidi
Grado 1 I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (es. febbre, nausea, affaticamento, cefalea, mialgia, malessere).	N/A	N/A
Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato. Quantità di ossigeno richiesta inferiore al 40% di FiO ₂ , oppure ipotensione responsiva ai fluidi o a un vasopressore a basso dosaggio, oppure tossicità d'organo di Grado 2 (b).	Somministrare tocilizumab (c) alla dose di 8 mg/kg per via endovenosa nel corso di un'ora (non superare gli 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se il paziente non risponde alla terapia con liquidi per via endovenosa o all'aumento dell'apporto supplementare di ossigeno. Somministrare fino a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore. Non superare il totale massimo di 4 dosi se non si verificano miglioramenti clinici dei segni e sintomi di CRS oppure, in assenza di risposta alla seconda dose o alle dosi successive di tocilizumab, considerare misure alternative per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine.	Trattare secondo quanto indicato per la CRS di Grado 3 se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della somministrazione di tocilizumab.
Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo. Quantità di ossigeno richiesta pari o superiore al 40% di FiO ₂ , oppure ipotensione che richiede un vasopressore ad alto dosaggio o più vasopressori, oppure tossicità d'organo di Grado 3, oppure transaminita di Grado 4.	Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.	Somministrare metilprednisolone alla dose di 1 mg/kg per via endovenosa 2 volte al giorno, oppure una dose equivalente di desametasone (es. 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore). Continuare con la somministrazione di corticosteroidi fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi. In assenza di miglioramento, seguire le indicazioni per la CRS di Grado 4 (vedere sotto).
Grado 4 Sintomi potenzialmente letali. Esigenza di supporto ventilatorio o emodialisi veno-venosa continua, oppure tossicità d'organo di Grado 4 (transaminita esclusa).	Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.	Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra. Prendere in considerazione l'uso alternativo di altri immunosoppressori se le condizioni del paziente non migliorano oppure peggiorano.

N/A = non disponibile/applicabile.

(a) Lee et al 2014.

(b) Consultare la Tabella 2 per informazioni sulla gestione delle reazioni avverse neurologiche.

(c) Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di tocilizumab per ulteriori dettagli.

Reazioni avverse neurologiche

Nei pazienti trattati con Yescarta, sono state osservate molto frequentemente reazioni avverse neurologiche severe, potenzialmente letali o mortali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale, quali crisi epilettiche o ischemia cerebrovascolare,

potrebbero essere esposti a un rischio maggiore. Nei pazienti trattati con Yescarta sono stati osservati casi di edema cerebrale grave o letale. I pazienti devono essere monitorati per identificare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse neurologiche (Tabella 2). I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per almeno 10 giorni dopo l'infusione presso la struttura clinica qualificata per identificare segni e sintomi di tossicità neurologica. Dopo i primi 10 giorni dall'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico. Al paziente deve essere raccomandato di rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione e di consultare immediatamente un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di tossicità neurologica. Prendere in considerazione il monitoraggio dei parametri vitali e della funzionalità degli organi a seconda della gravità della reazione.

I pazienti che manifestano tossicità neurologiche di Grado 2 o superiore devono essere monitorati mediante telemetria cardiaca costante e pulsossimetria. Fornire terapia intensiva di supporto in caso di tossicità neurologiche severe o potenzialmente letali. Considerare la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti e non sedativi secondo le indicazioni cliniche in caso di reazioni avverse di Grado 2 o superiore. Sono stati sviluppati algoritmi di trattamento mirati al miglioramento di alcune delle reazioni avverse neurologiche sperimentate dai pazienti trattati con Yescarta. Questi includono l'uso di tocilizumab (in presenza di CRS concomitante) e/o corticosteroidi in caso di reazioni avverse neurologiche di entità moderata, severa o potenzialmente letale, come indicato nella Tabella 2.

Tabella 2: Valutazione della gravità delle reazioni avverse neurologiche e indicazioni di trattamento

Valutazione della gravità	CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
Grado 2	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2. Se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dalla somministrazione di tocilizumab, somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore se il paziente non sta già assumendo altri corticosteroidi. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi.	Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi.
	Prendere in considerazione la somministrazione di farmaci non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	
Grado 3	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2. In aggiunta somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e ripetere la somministrazione della dose ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi.	Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore. Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose nei 3 giorni successivi.
	Prendere in considerazione la somministrazione di farmaci non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	
Grado 4	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2. Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e continuare con 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per altri 2 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra.	Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra.
	Prendere in considerazione la somministrazione di farmaci non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	

Infezioni e neutropenia febbrile

La comparsa di infezioni gravi nei pazienti trattati con Yescarta sono state osservate molto comunemente (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione prima, durante e dopo l'infusione di Yescarta e devono ricevere un trattamento adeguato. Una terapia antimicrobica di profilassi deve essere somministrata secondo le linee guida locali.

Dopo l'infusione di Yescarta in alcuni pazienti è stata osservata la comparsa di neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8), talvolta in concomitanza con la CRS. In caso di neutropenia febbrile, si raccomanda di accertare la presenza di infezione e trattarla con antibiotici ad ampio spettro d'azione, infusione di liquidi ed altre terapie di supporto in base alle necessità mediche.

Riattivazione dell'HBV

I pazienti trattati con farmaci diretti contro le cellule B possono andare incontro a riattivazione dell'HBV, che talvolta può causare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte. Deve essere eseguito il test di screening per HBV, HCV e HIV secondo le linee guida cliniche prima di prelevare le cellule per la produzione del medicinale Yescarta.

Citopenie prolungate

I pazienti possono sviluppare citopenie per diverse settimane in seguito alla chemioterapia linfodepletiva e all'infusione di Yescarta. Dopo l'infusione di Yescarta sono stati molto comuni casi di citopenie (incluse trombocitopenia, neutropenia e anemia) prolungate di Grado 3 o superiore. Monitorare la conta delle cellule ematiche dopo l'infusione di Yescarta.

Ipogammaglobulinemia

I pazienti trattati con Yescarta possono andare incontro ad aplasia delle cellule B con conseguente ipogammaglobulinemia. L'ipogammaglobulinemia è stata osservata molto comunemente nei pazienti trattati con Yescarta. I livelli di immunoglobuline dopo il trattamento con Yescarta devono essere monitorati e gestiti con misure di prevenzione delle infezioni, profilassi antibiotica e terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Reazioni di ipersensibilità

Con l'infusione di Yescarta possono verificarsi reazioni allergiche. Reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa anafilassi, possono essere dovute alla presenza di dimetilsolfossido (DMSO) o di gentamicina residua in Yescarta.

Tumori secondari

I pazienti trattati con Yescarta possono sviluppare tumori secondari. È necessario un monitoraggio per tutta la vita del paziente per rilevare l'eventuale presenza di tumori secondari. In caso di tumori secondari, contattare il titolare dell'AIC per ricevere istruzioni in merito ai campioni del paziente da raccogliere per i test.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Occasionalmente è stata osservata SLT, che può essere severa. Per ridurre al minimo il rischio di SLT, prima dell'infusione di Yescarta, i pazienti con livelli elevati di acido urico o carica tumorale elevata devono essere trattati con allopurinolo o altra terapia profilattica alternativa. I segni e i sintomi di SLT devono essere monitorati e gli eventi gestiti secondo le linee guida locali.

Trattamento precedente con terapia con anti-CD19

Vi è una limitata esperienza con Yescarta in pazienti esposti a precedente terapia con anti-CD19. Yescarta non è raccomandato in pazienti con malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio per infusione, equivalenti al 15% dell'apporto giornaliero di sodio raccomandato dall'OMS per un adulto corrispondente a 2 g.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Yescarta.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Yescarta non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Yescarta e fino alla completa ripresa del sistema immunitario dopo il trattamento con Yescarta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Prima di iniziare il trattamento con Yescarta, occorre verificare l'eventuale stato di gravidanza delle pazienti in età fertile.

Vedere le informazioni per la prescrizione per la chemioterapia linfodepletiva per avere informazioni sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci per i pazienti che si sottopongono alla chemioterapia di linfodeplezione.

Non ci sono dati di esposizione sufficienti per fornire una raccomandazione relativa alla durata della contraccezione dopo il trattamento con Yescarta.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso di Yescarta in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi su animali con Yescarta sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo per valutare se possa causare danni al feto quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se Yescarta possa raggiungere il feto. In base al meccanismo d'azione del farmaco, non è possibile escludere che, in caso di attraversamento della placenta, le cellule trasdote possono causare tossicità fetale, inclusa linfocitopenia delle cellule B. Pertanto, l'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. Le donne in gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto. Si raccomanda di discutere con il medico della possibilità di affrontare una gravidanza dopo la terapia con Yescarta.

Si consiglia la valutazione dei livelli di immunoglobuline e cellule B nei neonati nati da madri trattate con Yescarta.

Allattamento

Non è noto se Yescarta sia escreto nel latte materno o trasferito al lattante. Le donne che allattano al seno devono essere informate del rischio potenziale per il lattante.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi all'effetto di Yescarta sulla fertilità. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Yescarta compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa della possibilità di eventi neurologici, tra cui stato mentale alterato o crisi convulsive, i pazienti devono evitare di guidare o utilizzare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi prima che siano trascorse almeno 8 settimane dall'infusione di Yescarta o fino alla risoluzione delle reazioni avverse neurologiche.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti in questa sezione riflettono l'esposizione a Yescarta nello studio ZUMA-1, uno studio di fase 1/2 in cui 108 pazienti con linfoma non Hodgkin (NHL) a cellule B recidivante/refrattario hanno ricevuto cellule T positive al recettore chimerico per l'antigene (CAR) sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo. La durata mediana del follow-up era di 27,4 mesi.

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state CRS (93%), encefalopatia (58%) e infezioni (39%).

Il 56% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni includevano encefalopatia (22%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (16%), infezioni batteriche (6%), neutropenia febbrile (6%), infezioni virali (5%) e piressia (5%).

Le reazioni avverse di Grado 3 o superiore più comuni includevano encefalopatia (31%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (19%), CRS (11%), infezioni batteriche (9%), afasia (7%), infezioni virali (6%), delirium (6%), ipotensione (6%) e ipertensione (6%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono presentate le reazioni avverse riportate provenienti da sperimentazioni cliniche e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tali reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco identificate con Yescarta

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni		
	Molto comune	Infezioni causate da agente patogeno non specificato Infezioni virali Infezioni batteriche
	Comune	Infezioni fungine

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Leucopenia Neutropenia Anemia Trombocitopenia
	Comune	Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine Ipogammaglobulinemia
	Comune	Ipersensibilità Istiocitosi ematofagica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Molto comune	Disidratazione Appetito ridotto Iposfosfemia Iponatremia Calo ponderale
	Comune	Ipocalcemia Ipoalbuminemia
Disturbi psichiatrici		
	Molto comune	Delirium Ansia
	Comune	Insomnia
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Encefalopatia Cefalea Tremore Capogiro Afasia
	Comune	Atassia Neuropatia Crisi convulsiva Discalculia Mioclono
	Non comune	Edema del midollo spinale Mielite Quadriplegia
Patologie cardiache		
	Molto comune	Tachicardia Aritmia
	Comune	Arresto cardiaco Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		
	Molto comune	Ipotensione Ipertensione
	Comune	Trombosi Sindrome da perdita capillare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Molto comune	Tosse Dispnea Ipossia Versamento della pleura
	Comune	Edema polmonare

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali		
	Molto comune	Diarrea Nausea Vomito Stipsi Dolore addominale Bocca secca
	Comune	Disfagia*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Comune	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto comune	Disfunzione motoria Dolore a un arto Dolore dorsale Artralgia Dolore muscolare
Patologie renali e urinarie		
	Comune	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Molto comune	Stanchezza Piressia Edema Brividi
Esami diagnostici		
	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata
	Comune	Bilirubina aumentata

Nella Tabella 3 sono inclusi solo gli eventi di citopenia che hanno causato (i) insorgenza o peggioramento di sequele cliniche, o (ii) che hanno richiesto terapia o (iii) modifica della terapia attuale.

* La disfagia è stata segnalata nel contesto di tossicità neurologica ed encefalopatia

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS si è verificata nel 93% dei pazienti. L'undici per cento (11%) dei pazienti ha riportato CRS di Grado 3 o superiore (severa, potenzialmente letale e mortale). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 2 giorni (intervallo: 1-12 giorni) e la durata mediana è stata di 7 giorni (intervallo: 2-29 giorni). Il 98% dei pazienti è guarito dalla CRS.

I segni e sintomi più comuni associati alla CRS includevano piressia (83%), ipotensione (44%), tachicardia (24%), ipossia (23%), e brividi (20%). Le reazioni avverse gravi che possono essere associate alla CRS includevano lesione traumatica renale acuta, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, sindrome da perdita capillare, ipotensione, ipossia e HLH/MAS. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Reazioni avverse neurologiche

Le reazioni avverse neurologiche si sono verificate nel 67% dei pazienti. Il trentadue per cento (32%) dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore (severe o potenzialmente letali). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 5 giorni (intervallo: 1-17 giorni). La durata mediana è stata di 13 giorni (intervallo: 1-191 giorni). La maggior parte dei pazienti è guarita dai sintomi associati alle reazioni avverse neurologiche, tranne 4 pazienti con reazioni avverse neurologiche in atto al momento del decesso. I decessi erano dovuti ad altre cause.

I segni e sintomi più comuni associati alle reazioni avverse neurologiche includevano encefalopatia (58%), cefalea (40%), tremore (31%), capogiro (21%), afasia (18%) e delirium (17%). Nei pazienti cui è stato somministrato Yescarta sono state osservate reazioni avverse gravi, tra cui encefalopatia (22%), afasia (4%), delirium (4%) e crisi convulsive (1%).

Altre reazioni avverse neurologiche sono state segnalate meno frequentemente in sperimentazioni cliniche e comprendevano disfasia (5%), mielite (0,2%) e quadriplegia (0,2%).

Nel contesto di tossicità neurologica, dopo l'immissione in commercio, è stato riportato edema del midollo spinale.

Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Neutropenia febbrile e infezioni

Dopo l'infusione di Yescarta è stata osservata la comparsa di neutropenia febbrile nel 36% dei pazienti. Il 39% dei pazienti nello studio ZUMA-1 ha sviluppato infezioni. Le infezioni di Grado 3 o superiore (severe, potenzialmente letali o mortali) hanno interessato il 26% dei pazienti. Infezioni di Grado 3 o superiore da parte di agenti patogeni non specificati, batteri e virus sono state riportate rispettivamente nel 19%, 9% e 6% dei pazienti. Le infezioni più comuni sono state a carico del tratto respiratorio. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Citopenie prolungate

L'80%, il 45% e il 40% dei pazienti hanno riportato rispettivamente neutropenia (inclusa neutropenia febbrile), anemia e trombocitopenia di Grado 3 o superiore. Il 26%, il 24% e il 10% dei pazienti hanno riportato rispettivamente neutropenia, trombocitopenia e anemia prolungate di Grado 3 o superiore (presenti ancora al giorno 30 o con insorgenza al giorno 30 o successivamente). Neutropenia, trombocitopenia e anemia di Grado 3 o superiore presenti successivamente al giorno 93 si sono verificate rispettivamente nell'11%, nel 7% e nel 3% dei pazienti. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul trattamento.

Ipogammaglobulinemia

Nello studio ZUMA-1, l'ipogammaglobulinemia si è verificata nel 16% dei pazienti. Cumulativamente, 33 soggetti (31%) su 108 hanno ricevuto terapia con immunoglobuline per via endovenosa al momento dell'analisi a 24 mesi. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul trattamento.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Yescarta è stata valutata utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) per la rilevazione degli anticorpi che legano FMC63, ossia l'anticorpo originario del CAR anti-CD19. Tre pazienti erano risultati positivi all'anti-FMC63 prima di essere trattati con Yescarta. L'impatto di questi anticorpi sull'efficacia o sulla sicurezza è stato irrilevante.

Popolazioni speciali

Vi è un'esperienza limitata con Yescarta in pazienti di età ≥ 75 anni. Generalmente, la sicurezza e l'efficacia sono risultate simili tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti con < 65 anni trattati con Yescarta. Gli esiti sono risultati coerenti tra i pazienti con valore di ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 e 1 e per lo stesso sesso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono dati in merito a segni di sovradosaggio con Yescarta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, codice ATC: **non ancora assegnato.**

Meccanismo d'azione

Yescarta è un medicinale immunoterapico contenente cellule T autologhe ingegnerizzate, le quali si legano alle cellule tumorali che esprimono l'antigene CD19 e alle normali cellule B. A seguito del riconoscimento delle cellule target che esprimono l'antigene CD19 da parte delle cellule T CAR anti-CD19, i domini costimolatori CD28 e CD3-zeta attivano le cascate di segnalazione a valle, che inducono l'attivazione delle cellule T, la proliferazione, l'acquisizione di funzioni effettrici e la secrezione di chemochine e citochine infiammatorie. Questa serie di eventi induce apoptosi e necrosi delle cellule che esprimono l'antigene CD19.

Effetti farmacodinamici

Nella fase 2 dello studio ZUMA-1, terminata l'infusione di Yescarta, le risposte farmacodinamiche sono state valutate in un periodo di 4 settimane, misurando l'aumento transitorio nel sangue di citochine, chemochine e altre molecole. Sono stati analizzati i livelli di citochine e chemochine, tra cui IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e IL2R α . Il picco nell'aumento di tali valori è stato registrato nei primi 14 giorni successivi all'infusione; i livelli esaminati sono tornati al valore basale nel giro di 28 giorni.

A causa dell'effetto "on-target /off-tumor" di Yescarta, è atteso un periodo di aplasia delle cellule B a seguito del trattamento. Tra 73 pazienti con campioni valutabili al basale, il 40% presentava cellule B rilevabili; l'aplasia delle cellule B osservata nella maggior parte dei pazienti al basale è stata attribuita a terapie precedenti. Dopo il trattamento con Yescarta, la percentuale di pazienti con cellule B rilevabili è diminuita: il 20% presentava cellule B rilevabili al mese 3 e il 22% presentava cellule B rilevabili al mese 6. L'inizio del recupero delle cellule B è stato osservato per la prima volta al mese 9, quando il 56% dei pazienti presentava cellule B rilevabili. Questa tendenza del recupero di cellule B è proseguita nel tempo, poiché il 64% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 18 e il 77% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 24. I pazienti non erano tenuti ad essere seguiti successivamente alla progressione; pertanto, la maggior parte dei pazienti con campioni valutabili era costituita da pazienti rispondenti.

Le analisi eseguite al fine di identificare le associazioni tra i livelli di citochine e l'incidenza di CRS e reazioni avverse neurologiche hanno mostrato che livelli più elevati (picco e AUC a un mese) di IL-15 e IL-6 sono associati a CRS o reazioni avverse neurologiche di Grado 3 o superiore.

Efficacia e sicurezza clinica

DLBCL, PMBCL e DLBCL derivante da linfoma follicolare (ZUMA-1)

Un totale di 108 pazienti è stato trattato con Yescarta nel corso di uno studio multicentrico di fase 1/2 in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti affetti da NHL refrattario o recidivante aggressivo a cellule B. L'efficacia era valutata su 101 pazienti nella fase 2, tra cui pazienti con DLBCL istologicamente confermato (N = 77), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL, N = 8) o DLBCL derivante da linfoma follicolare (N = 16), in base alla classificazione dell'OMS del 2008. I pazienti con DLBCL nello studio ZUMA-1 includevano pazienti con DLBCL non altrimenti specificato (NAS), altri sottotipi di DLBCL e linfoma a cellule B ad alto grado di malignità (HGBCL), in base alla classificazione dell'OMS del 2016. Per 47 pazienti è stato possibile valutare lo stato MYC, BCL-2 e BCL-6. In 30 pazienti è stato riscontrato un DLBCL doppio espressore (sovraespressione di entrambe le proteine MYC e BCL-2); 5 presentavano HGBCL con riarrangiamenti dei geni MYC, BCL-2 o BCL-6 (double/triple-hit) e 2 presentavano HGBCL non altrimenti specificato (NAS). In 66 pazienti è stato possibile effettuare una classificazione in base alla cellula di origine (con cellule B del

centro germinativo [GCB] o con cellule B attivate [ABC]). Di questi, 49 pazienti avevano un tipo GCB e 17 un tipo ABC.

I pazienti eleggibili avevano una età ≥ 18 anni, con una malattia refrattaria definita come malattia progressiva (PD) o stabile (SD) come risposta migliore all'ultima linea di terapia oppure progressione della malattia entro i 12 mesi successivi al trapianto autologo di cellule staminali (*autologous stem cell transplant*, ASCT). Generalmente, i pazienti refrattari alla chemioterapia o con malattia recidivante dopo due o più linee di terapia sistemica non erano idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno una terapia precedente con anti-CD20 e un regime a base di antraciclina. Sono stati esclusi i pazienti con linfoma del SNC, storia di trapianto di cellule staminali (*stem cell transplant*, SCT) allogenico o terapia precedente a base di cellule T CAR anti-CD19 o altri tipi di cellule T geneticamente modificate. Non sono stati considerati eleggibili i pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale (quali crisi convulsive o ischemia cerebrovascolare), frazione di eiezione cardiaca inferiore al 50%, saturazione dell'ossigeno in aria ambiente inferiore al 92% o patologia autoimmune in trattamento con agenti immunosoppressori sistemici. La durata mediana del follow-up è stata di 27,1 mesi (ancora in corso). Un riepilogo delle caratteristiche demografiche dei pazienti è riportato nella Tabella 4.

Tabella 4: Riepilogo delle caratteristiche demografiche dei pazienti per la fase 2 di ZUMA-1 (analisi a 12 mesi)

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (ITT) Coorte 1 + 2 (N = 111)	Tutti i pazienti trattati (mITT) Coorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Età (anni)</i>		
Mediana (min, max)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23%	24%
Uomini	69%	67%
<i>Razza</i>		
Bianca	85%	86%
Asiatica	4%	3%
Nera	4%	4%
<i>ECOG status</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Numero mediano di terapie precedenti (min, max)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Pazienti con patologia refrattaria alla seconda o più linee di terapia	77%	76%
Pazienti con ricaduta entro 1 anno dall'ASCT	20%	21%
Pazienti con Indice Prognostico Internazionale pari a 3/4	46%	46%
Pazienti con malattia di stadio III/IV	85%	85%

Yescarta è stato somministrato come infusione singola a una dose target di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg dopo un regime chemioterapico di linfodeplezione che prevedeva la somministrazione per via endovenosa di 500 mg/m^2 di ciclofosfamide e 30 mg/m^2 di fludarabina il 5°, il 4° e il 3° giorno prima dell'infusione di Yescarta. Non era consentita la chemioterapia ponte tra la leucaferesi e la chemioterapia linfodepletiva. Tutti i pazienti sono stati ricoverati per essere tenuti sotto osservazione per un minimo di 7 giorni dall'infusione di Yescarta.

Dei 111 pazienti che si sono sottoposti alla leucaferesi, 101 hanno ricevuto Yescarta. Nove pazienti non sono stati trattati, principalmente a causa della progressione della malattia o della comparsa di eventi avversi gravi dopo l'arruolamento e prima dell'infusione. A 1 dei 111 pazienti non è stato possibile somministrare il prodotto a causa di insuccesso nel processo di produzione. Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e la consegna del prodotto è stato di 17 giorni (intervallo: 14-51 giorni), mentre il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione è stato di 24 giorni (intervallo: 16-73 giorni). La dose mediana è stata di $2,0 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg. La

popolazione ITT è stata definita come tutti i pazienti che sono stati sottoposti alla leucaferesi; la popolazione mITT comprende tutti i pazienti che hanno ricevuto Yescarta.

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR). Gli endpoint secondari includevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR), la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e la gravità degli eventi avversi. L'ORR era prespecificato per essere testato nei primi 92 pazienti trattati ed era significativamente più alto del tasso prespecificato del 20% ($P < 0,0001$).

Nell'analisi primaria, basata sulla popolazione mITT (periodo di follow-up minimo di 6 mesi), l'ORR è stato pari al 72%, mentre il tasso di risposta completa (*complete response*, CR) è stato del 51%, come determinato da un comitato di revisione indipendente. Nell'analisi di follow-up a 12 mesi (Tabella 5), l'ORR è stato del 72%, il tasso di CR del 51%. Il tempo alla risposta mediano è stato di 1,0 mese (intervallo: da 0,8 a 6,3 mesi). La DOR è risultata maggiore nei pazienti che avevano ottenuto una CR rispetto ai pazienti che avevano ottenuto come migliore risposta una risposta parziale (*partial response*, PR). Dei 52 pazienti che avevano ottenuto una CR, 7 avevano precedentemente ottenuto una SD e 9 una PR alla prima valutazione della malattia ed avevano successivamente ottenuto una CR nell'arco di 6,5 mesi. L'ORR nei PMBCL e DLBCL derivante da linfoma follicolare è stato in entrambi i casi dell'88%. I tassi di CR sono stati rispettivamente del 75% e 56%. Nei 111 pazienti della popolazione ITT, l'ORR era pari al 66% e la CR al 47%. Gli altri outcome erano coerenti con quelli della popolazione mITT.

Nell'analisi di follow-up a 24 mesi, basata sulla popolazione mITT (risultati derivanti da un comitato di revisione indipendente), il tasso di ORR e CR era rispettivamente pari al 74% e al 54%. Il tempo alla risposta mediano è stato di 1,0 mesi (intervallo: da 0,8 a 12,2 mesi). La DOR è risultata maggiore nei pazienti che avevano ottenuto una CR rispetto ai pazienti che avevano ottenuto come migliore risposta una PR (Tabella 5). Dei 55 pazienti che avevano ottenuto una CR, 7 avevano precedentemente ottenuto una SD e 10 una PR alla prima valutazione della malattia ed avevano successivamente ottenuto una CR 12 mesi dopo l'infusione di Yescarta. La durata mediana della risposta e la sopravvivenza globale mediana non sono state raggiunte (Tabella 5).

Nella fase 1 dello studio ZUMA-1, sono stati trattati 7 pazienti. Cinque pazienti avevano risposto, di cui 4 in modo completo (CR). All'analisi di follow-up a 12 mesi, 3 pazienti hanno mantenuto la CR a 24 mesi dall'infusione di Yescarta. All'analisi di follow-up a 24 mesi, questi 3 pazienti hanno mantenuto la CR a 30-35 mesi dall'infusione di Yescarta.

Tabella 5: Riepilogo dei risultati di efficacia per la fase 2 di ZUMA-1

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (ITT) Coorte 1 + 2 (N = 111)		Tutti i pazienti trattati (mITT) Coorte 1 + 2 (N = 101)	
	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Durata mediana della risposta ^a (intervallo) espressa in mesi	14,0 (0,0; 17,3)	NV (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NV (0,0; 29,5)
Durata mediana della risposta ^a , CR (intervallo) espressa in mesi	NV (0,4; 17,3)	NV (0,4; 29,5)	NV (0,4; 17,3)	NV (0,4; 29,5)
Sopravvivenza globale, mediana (in mesi) [IC al 95%]	17,4 (11,6; NV)	17,4 (11,6; NV)	NV (12,8; NV)	NV (12,8; NV)
OS a 6 mesi (%) [IC 95%]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
OS a 9 mesi (%) [IC 95%]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
OS a 12 mesi (%) [IC 95%]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (ITT) Coorte 1 + 2 (N = 111)		Tutti i pazienti trattati (mITT) Coorte 1 + 2 (N = 101)	
	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi
OS a 24 mesi (%) [IC 95%]	Non applicabile	47,7 (38,2; 56,7)	Non applicabile	50,5 (40,4; 59,7)

NV= Non valutabile (non raggiunto)

a La durata della risposta è stata censurata al momento dell'SCT per i soggetti che hanno ricevuto un SCT durante la risposta.

Note: L'analisi a 12 mesi ha avuto un follow-up mediano di 15,1 mesi. L'analisi a 24 mesi ha avuto un follow-up mediano di 27,1 mesi. L'OS si riferisce al tempo tra la data della leucaferesi (ITT) o dell'infusione di Yescarta (mITT) al decesso per qualsiasi causa.

SCHOLAR-1

È stata condotta un'analisi combinata retrospettiva, a livello paziente, degli outcome nel NHL aggressivo refrattario (N=636) (Crump *et al.*, 2017) per fornire conferma del tasso di risposta di controllo prespecificato del 20% e del contesto storico per l'interpretazione dei risultati dello studio ZUMA-1. L'analisi ha incluso pazienti che non avevano risposto (SD o PD) all'ultima linea di terapia oppure che erano recidivati entro i 12 mesi successivi all'ASCT. Sono state valutate la risposta e la sopravvivenza dopo il trattamento con terapia standard disponibile. L'ORR è stato del 26% [IC 95% (21, 31)], il tasso di CR del 7% [IC 95% (3, 15)], con una OS mediana di 6,3 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il picco di concentrazione delle cellule T CAR anti-CD19 si è avuto nei primi 8-15 giorni dall'infusione di Yescarta. Il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nel sangue (C_{max}) è risultato pari a 38,3 cellule/ μ L (intervallo: 0,8-1513,7 cellule/ μ L), in seguito sceso a un valore mediano di 2,1 cellule/ μ L dopo un mese (intervallo: 0-167,4 cellule/ μ L) e a un valore mediano di 0,4 cellule/ μ L trascorsi 3 mesi (intervallo 0-28,4 cellule/ μ L) dall'infusione di Yescarta.

L'età (fascia: 23-76 anni) e il sesso non hanno avuto un impatto significativo sull'AUC e la C_{max} di Yescarta.

Il numero di cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è stato associato positivamente alla risposta obiettiva (CR o PR). Il livello mediano di C_{max} delle cellule T CAR anti-CD19 nei pazienti rispondenti (N=71) era superiore del 216% rispetto al livello corrispondente rilevato nei pazienti non rispondenti (N=25) (43,6 cellule/ μ L *versus* 20,2 cellule/ μ L). L' $AUC_{Giorno\ 0-28}$ osservata nei pazienti rispondenti (N=71) è stata superiore del 253% rispetto al livello corrispondente nei pazienti non rispondenti (N=25) (562,0 giorni x cellule/ μ L *versus* 222,0 giorni x cellule/ μ L).

Yescarta comprende cellule T autologhe umane. I prodotti metabolici previsti sono tipici prodotti di degradazione cellulare derivanti da normali meccanismi di clearance cellulare. Pertanto, si prevede che le cellule T CAR infuse siano eliminate nel tempo. I livelli di cellule T CAR anti-CD19 si sono ridotti verso i livelli di background al mese 3 successivo all'infusione.

Non sono stati condotti studi con Yescarta in pazienti con danno epatico e renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Yescarta contiene cellule T umane ingegnerizzate, pertanto non esistono dosaggi *in vitro* né modelli *ex vivo* o *in vivo* che possano valutare accuratamente le caratteristiche tossicologiche del prodotto umano. Di conseguenza, non sono stati effettuati i tradizionali studi tossicologici utilizzati nello sviluppo dei medicinali.

Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità o sulla genotossicità di Yescarta.

Non è stato condotto alcuno studio per la valutazione degli effetti di Yescarta su fertilità, riproduzione e sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cryostor CS10
Cloruro di sodio
Albumina umana

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Yescarta è stabile per 1 anno se conservato congelato in azoto liquido in fase gassosa a temperatura ≤ -150 °C.

La stabilità di Yescarta, una volta completato lo scongelamento, è pari a un massimo di 3 ore a temperatura ambiente (tra 20 °C e 25 °C). Tuttavia, è necessario che l'infusione di Yescarta abbia inizio entro 30 minuti dal termine dello scongelamento e che il tempo totale di infusione non superi i 30 minuti. Una volta scongelato, il prodotto non deve essere ricongelato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le sacche di Yescarta devono essere conservate in azoto liquido in fase gassosa a temperatura ≤ -150 °C e Yescarta deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente sarà pronto per il trattamento, al fine di garantire che egli riceva cellule autologhe vive e vitali.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca per crioconservazione in etilene vinil acetato con aggiunta di un tubo sigillato e due sistemi di infusione *port spike* contenente di circa 68 mL di dispersione cellulare.

Ciascuna sacca per crioconservazione è confezionata singolarmente in un contenitore metallico predisposto per la spedizione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'irradiazione può causare l'inattivazione del prodotto.

Devono essere adottate precauzioni per il trasporto e lo smaltimento del medicinale.

Yescarta deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili ed ermetici.

Yescarta contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. È necessario osservare le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici per il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale. Tutti i materiali che sono entrati in contatto con Yescarta (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti secondo le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1299/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Stati Uniti

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Paesi Bassi

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e qualifica centri

Per minimizzare i rischi associati al trattamento con Yescarta, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve garantire che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Yescarta siano specificatamente qualificati in base al programma concordato di controllo e distribuzione.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve garantire presso il centro, per ogni paziente, l’accesso immediato ad almeno una dose di tocilizumab per la gestione della sindrome da rilascio di citochine prima del trattamento. Gli ospedali devono avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.

Yescarta sarà fornito esclusivamente agli ospedali e ai centri associati qualificati e solo se gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei pazienti hanno completato il programma educativo.

Programma educativo – Prima del lancio di Yescarta in ogni Stato Membro il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo con l’Autorità Competente Nazionale.

Programma educativo per gli operatori sanitari

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro ove viene commercializzato Yescarta, tutti gli operatori sanitari autorizzati alla prescrizione, dispensazione e somministrazione di Yescarta riceveranno un documento guida per:

- facilitare l’identificazione della sindrome da rilascio di citochine (CSR) e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la gestione della CSR e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- assicurare un adeguato monitoraggio della CSR e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la consegna delle informazioni importanti ai pazienti
- garantire che le reazioni avverse siano segnalate adeguatamente e in modo appropriato
- garantire che siano fornite istruzioni dettagliate sulla procedura di scongelamento
- prima del trattamento assicurare che sia disponibile presso la struttura clinica almeno una dose di tocilizumab per ogni paziente

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti

- i rischi della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, associate a Yescarta
- la necessità di riportare immediatamente i sintomi al medico curante
- la necessità di rimanere nei pressi della struttura dove Yescarta è stato somministrato per almeno 4 settimane dopo l’infusione di Yescarta
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare il profilo di sicurezza, inclusa la sicurezza a lungo termine, in pazienti con patologie maligne linfocitiche B trattati con axicaptagene ciloleucel dopo la commercializzazione, il titolare deve condurre e presentare alle autorità uno studio di registro.	<ul style="list-style-type: none"> • Report di aggiornamento: report di sicurezza annuali e report ad interim quinquennali • Report finale sui risultati dello studio: dicembre 2038

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO (CONTENITORE METALLICO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ cellule dispersione per infusione
axicabtagene ciloleucel (cellule T CAR-positive vive)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule T autologhe trasdotte con un vettore retrovirale che codifica un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19 contenente CD28/CD3-zeta con dose target di 2 x 10⁶ cellule T CAR-positive vive anti-CD19/kg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Cryostor CS10, albumina umana, cloruro di sodio. Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Una sacca sterile per infusione

Contenuto: circa 68 mL di dispersione cellulare

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non irradiare.

Solo per uso endovenoso.

Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante lo scongelamento.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

STOP: confermare l'identità del paziente prima dell'infusione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato in azoto liquido in fase gassosa a ≤ -150 °C
Non ricongelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Contiene cellule geneticamente modificate.
Smaltire in conformità alle linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1299/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:
ID paziente Kite:
ID paziente aggiuntivo:
Nome del paziente:
Data di nascita del paziente:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ cellule dispersione per infusione
axicabtagene ciloleucel (cellule T CAR-positive vive)
Solo per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad:

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:
ID paziente Kite:
ID paziente aggiuntivo:
Nome del paziente:
Data di nascita del paziente:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Una sacca sterile per infusione
Contenuto: circa 68 mL di dispersione cellulare

6. ALTRO

Solo per uso autologo.
Verificare l'ID paziente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ cellule, dispersione per infusione axicabtagene ciloleucel (cellule T CAR-positive vive)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà una scheda di allerta per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa contenute.
- Mostri sempre la scheda di allerta per il paziente al medico o all'infermiere durante le visite o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yescarta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Yescarta
3. Come è somministrato Yescarta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yescarta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yescarta e a cosa serve

Yescarta è un tipo di medicinale descritto come “terapia a base di cellule geneticamente modificate”.

Yescarta viene preparato appositamente per lei e consiste in una singola somministrazione dei suoi globuli bianchi modificati. Viene somministrato con una flebo (*per infusione*) in una vena (*per via endovenosa*).

Questo medicinale viene utilizzato negli adulti per il trattamento di malattie aggressive, nello specifico il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e il linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) che colpiscono il tessuto linfatico (parte del sistema immunitario) e altri organi del corpo, interessando un tipo di globuli bianchi noti come linfociti B. I sintomi che può manifestare sono causati dall'accumulo nel tessuto di una quantità eccessiva di questi globuli bianchi anomali. Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento di queste malattie quando le altre terapie disponibili risultano inefficaci.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Yescarta

Non si sottoponga alla somministrazione di Yescarta se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Yescarta viene prodotto a partire dai suoi globuli bianchi e deve essere somministrato esclusivamente a lei.

Prima che le venga somministrato Yescarta informi il medico nei seguenti casi:

- ha problemi al sistema nervoso (quali crisi convulsive, ictus o perdita di memoria).
- ha problemi ai reni.
- ha bassi livelli di cellule del sangue (conte ematiche).
- ha subito un trapianto di cellule staminali negli ultimi 4 mesi.
- ha problemi ai polmoni, al cuore o di pressione sanguigna (alta o bassa).
- presenta segni o sintomi di malattia del trapianto contro l'ospite. Questa condizione si verifica quando le cellule trapiantate attaccano il corpo del ricevente, causando sintomi come eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.
- nota un peggioramento dei sintomi del tumore. Se ha un linfoma, questi possono includere febbre, sensazione di debolezza, sudorazione notturna e calo di peso improvviso.
- ha un'infezione. L'infezione sarà trattata prima dell'infusione di Yescarta.
- ha avuto infezioni da virus dell'epatite B, virus dell'epatite C o virus da immunodeficienza umana (HIV).

Se rientra in uno dei casi sopra riportati (o non ne è completamente sicuro), si rivolga al medico prima che le sia somministrato Yescarta.

Test e controlli

Prima che le venga somministrato Yescarta il medico effettuerà i seguenti controlli:

- controllo dei polmoni, del cuore e della pressione sanguigna.
- controlli per rilevare la presenza di segni di infezione: ogni infezione sarà trattata prima dell'infusione di Yescarta.
- controlli per rilevare un peggioramento del tumore.
- controllo per rilevare la presenza di segni di malattia del trapianto contro l'ospite, che può verificarsi dopo un trapianto.
- esami del sangue per rilevare la presenza di acido urico e contare quante cellule tumorali ci sono in circolo. Questo serve per vedere se è probabile che lei sviluppi una condizione chiamata sindrome da lisi tumorale. Potrebbero esserle somministrati dei farmaci per prevenire tale condizione.
- esami per l'infezione da epatite B, epatite C o HIV.
- controllo se ha ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti o prevede di riceverne una nei prossimi mesi.

Dopo aver ricevuto l'infusione di Yescarta

Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere nei seguenti casi:

- Brividi, estrema stanchezza, debolezza, giramenti di testa, mal di testa, tosse, fiato corto o battito del cuore accelerato, che potrebbero essere sintomi di una condizione chiamata sindrome da rilascio di citochine. Si misuri la temperatura corporea due volte al giorno per 3-4 settimane dopo il trattamento con Yescarta. Se la temperatura è alta, si rechi immediatamente dal medico.
- Crisi convulsive, tremore, difficoltà a parlare o borbottamento, perdita di coscienza o abbassamento del livello di coscienza, confusione e disorientamento, perdita di equilibrio o di coordinazione.
- Febbre, che potrebbe essere sintomo di infezione.
- Estrema stanchezza, debolezza e fiato corto, che potrebbero essere sintomi di una carenza di globuli rossi.
- Sanguina o si procura lividi più facilmente, il che potrebbe essere un sintomo di un abbassamento dei livelli delle cellule del sangue chiamate piastrine.

Il medico effettuerà regolarmente le conte ematiche, in quanto il numero di globuli rossi e altri componenti del sangue può diminuire.

Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per i trapianti.

Se rientra in uno dei casi menzionati (o non ne è completamente sicuro/a), si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Yescarta. Il medico potrebbe doverla seguire con più attenzione durante il trattamento con Yescarta.

In alcuni casi, non è possibile procedere con il trattamento con Yescarta. Per esempio:

- Se l'infusione di Yescarta viene posticipata di oltre 2 settimane dal momento in cui si è sottoposto/a alla chemioterapia preparatoria, potrebbe doversi sottoporre nuovamente al trattamento chemioterapico.

Bambini e adolescenti

Yescarta non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Yescarta

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prima che le venga somministrato Yescarta, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, per esempio corticosteroidi, in quanto questi medicinali potrebbero interferire con l'efficacia di Yescarta.

In particolare, non possono esserle somministrati determinati vaccini denominati vaccini vivi:

- nelle 6 settimane precedenti la somministrazione del ciclo breve di chemioterapia (detta chemioterapia linfodepletiva) per preparare il corpo a ricevere le cellule di Yescarta;
- durante il trattamento con Yescarta;
- dopo il trattamento, quando il sistema immunitario sta recuperando.

Parli con il medico se deve sottoporsi a vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Gli effetti di Yescarta nelle donne in gravidanza o che stanno allattando con latte materno non sono noti e potrebbero nuocere al feto o al lattante.

- Se è incinta, o se sta pianificando una gravidanza dopo il trattamento con Yescarta, ne parli immediatamente con il medico.
- Dovrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Yescarta deve essere somministrato esclusivamente se i risultati indicano che lei non è incinta.

Si raccomanda di discutere con il medico la possibilità di affrontare una gravidanza dopo l'infusione di Yescarta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono manifestare stanchezza, giramenti di testa o tremori dopo la somministrazione di Yescarta. Se manifesta simili reazioni, eviti di guidare o usare macchinari pesanti almeno per 8 settimane dall'infusione oppure fino a quando il medico non riterrà che la sua ripresa è completa.

Yescarta contiene sodio

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio (il componente principale del sale da cucina) in ciascuna infusione. Questa quantità equivale al 15% dell'apporto giornaliero massimo di sodio raccomandato per gli adulti.

3. Come è somministrato Yescarta

Yescarta le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario.

- Dal momento che Yescarta viene prodotto a partire dai suoi globuli bianchi, per prima cosa le sue cellule saranno prelevate ai fini della preparazione del medicinale. Il medico le preleverà un po' di sangue utilizzando un catetere inserito in una vena (una procedura chiamata leucaferesi). Alcuni dei suoi globuli bianchi vengono separati dal sangue e il resto del sangue le verrà infuso di nuovo nella vena. Questa procedura può richiedere da 3 a 6 ore e potrebbe dover essere ripetuta.
- I globuli bianchi saranno congelati e inviati per la produzione di Yescarta. Normalmente trascorrono circa 3-4 settimane prima di ricevere Yescarta, ma la tempistica può variare.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Yescarta

Da 30 a 60 minuti prima della somministrazione di Yescarta, le potranno essere somministrati altri medicinali per prevenire reazioni all'infusione e febbre. Tali medicinali possono includere:

- paracetamolo;
- un antistaminico come la difenidramina.

Prima di ricevere Yescarta, le saranno somministrati altri medicinali, per esempio si sottoporrà a una chemioterapia preparatoria che consentirà ai suoi globuli bianchi modificati contenuti in Yescarta di moltiplicarsi nel suo organismo quando le verrà somministrato il medicinale.

Il medico o l'infermiere controllerà attentamente che il medicinale che riceverà sia quello preparato per lei.

Come le verrà somministrato Yescarta

- Yescarta è un trattamento singolo. Non le sarà somministrato di nuovo.
- Il medico o l'infermiere le somministrerà Yescarta mediante infusione singola in una vena. L'infusione durerà circa 30 minuti.
- Yescarta contiene cellule ematiche umane. Di conseguenza, il medico che maneggia Yescarta adotterà precauzioni appropriate (indossando guanti e occhiali) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Riceverà l'infusione di Yescarta presso una struttura clinica qualificata e sarà dimesso solo quando il medico riterrà che possa tornare a casa in tutta sicurezza.

Il medico potrebbe anche eseguire degli esami del sangue per verificare eventuali effetti indesiderati.

Dopo che ha ricevuto Yescarta

- Rimanga nei pressi dell'ospedale dove è stato trattato per almeno 4 settimane dopo che le è stato somministrato Yescarta. Il medico le consiglierà di recarsi in ospedale quotidianamente per almeno 10 giorni e valuterà la necessità di un ricovero per i primi 10 giorni dopo l'infusione. In questo modo il medico può controllare se il trattamento sta funzionando e può assisterla se compaiono effetti indesiderati.

Se non può presentarsi a un appuntamento, contatti il medico o la struttura qualificata il prima possibile per stabilire una nuova data per l'appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Yescarta può causare effetti indesiderati a carico del sistema immunitario, i quali possono essere gravi, potenzialmente letali o possono provocare la morte.

Con Yescarta sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Febbre, brividi, calo della pressione sanguigna, che possono causare sintomi come giramenti di testa, sensazione di stordimento, liquido nei polmoni. Questi sintomi possono essere gravi e anche causare la morte (sono tutti sintomi di una condizione chiamata sindrome da rilascio di citochine).
- Febbre o brividi.
- Diminuzione del numero di globuli rossi (le cellule che trasportano l'ossigeno nel sangue), che potrebbe causare una sensazione di estrema stanchezza e perdita di energie.
- Pressione sanguigna bassa, giramenti di testa.
- Avere la sensazione di star male, stitichezza, diarrea, mal di stomaco, vomito.
- Mal di testa, abbassamento del livello di coscienza, difficoltà a parlare, agitazione, tremore.
- Riduzione del numero di globuli bianchi (le cellule del sangue che svolgono un ruolo importante nella lotta alle infezioni).
- Diminuzione dei livelli di sodio, fosfato o potassio, verificata tramite gli esami del sangue.
- Alterazioni del ritmo o della frequenza del battito del cuore.
- Ansia.
- Diminuzione del numero delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue (trombocitopenia).
- Infezioni del sangue causate da batteri e virus o altri tipi di infezione.
- Fiato corto, tosse.
- Abbassamento dei livelli degli anticorpi (immunoglobuline), che potrebbe causare infezioni.
- Pressione sanguigna elevata.
- Gonfiore degli arti, liquido intorno ai polmoni (versamento pleurico).
- Dolore muscolare e articolare, mal di schiena.
- Estrema stanchezza.
- Disidratazione.
- Appetito ridotto, calo ponderale.
- Confusione.
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici, verificato tramite gli esami del sangue.
- Bocca secca.
- Bassi livelli di ossigeno nel sangue.
- Dolore alle mani o ai piedi.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Difficoltà a comprendere i numeri, perdita di memoria, crisi convulsive, incapacità di controllare i movimenti del corpo.
- Insufficienza renale grave o potenzialmente letale in presenza della quale il corpo trattiene i liquidi.
- Liquido nei polmoni.
- Infezione polmonare.
- Improvvisa e inaspettata interruzione del battito del cuore (arresto cardiaco); si tratta di una condizione grave e potenzialmente letale.
- Insufficienza cardiaca.
- Spasmi muscolari.
- Difficoltà a deglutire.

- Fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni verso il tessuto circostante. Questa condizione può causare aumento di peso e difficoltà a respirare.
- Diminuzione dei livelli di calcio, verificata tramite gli esami del sangue.
- Infezioni del sangue causate da funghi.
- Diminuzione dei livelli di albumina, verificata tramite gli esami del sangue.
- Eruzione cutanea.
- Aumento dei livelli di bilirubina indicativi della funzionalità epatica, verificato tramite gli esami del sangue.
- Segni e sintomi di coaguli di sangue.
- Difficoltà a dormire.
- Ipersensibilità.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione e gonfiore del midollo spinale che possono causare paralisi parziale o totale di arti e tronco.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra. Non tenti di sua iniziativa di trattare i sintomi assumendo altri medicinali.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yescarta

Conservare questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del contenitore e sulla sacca per infusione.

Conservare congelato in azoto liquido in fase gassosa a una temperatura inferiore a ≤ -150 °C fino allo scongelamento.

Non ricongelare.

Saranno i medici qualificati che le somministreranno il medicinale ad occuparsi del corretto smaltimento del prodotto. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Questo medicinale contiene cellule sanguigne geneticamente modificate. È necessario osservare le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici per il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yescarta

Il principio attivo è axicabtagene ciloleucel. Ogni singola sacca infusionale specifica per ogni paziente contiene una dispersione di cellule T CAR anti-CD19 in circa 68 mL per una dose target di 2×10^6 cellule T CAR-positivo vive anti-CD19/kg.

Gli altri componenti (eccipienti) sono: Cryostor CS10, cloruro di sodio, albumina umana. Vedere il paragrafo 2 "Yescarta contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Yescarta e contenuto della confezione

Yescarta è una dispersione per infusione, da limpida a opaca, di colore da bianco a rosso, fornita in una sacca per infusione confezionata singolarmente in un contenitore metallico. Una singola sacca per infusione contiene circa 68 mL di dispersione cellulare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Per lo smaltimento è necessario osservare le linee guida locali in materia di biosicurezza.

Preparazione di Yescarta

- Controllare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori del paziente riportati sul contenitore metallico di Yescarta.
- La sacca contenente il prodotto Yescarta non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.
- Una volta verificata l'identità del paziente, rimuovere la sacca del prodotto Yescarta dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca.
- Ispezionare la sacca del prodotto visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca risulta danneggiata, seguire le linee guida locali (oppure contattare immediatamente il titolare dell'AIC Kite).
- Posizionare la sacca per infusione in una seconda sacca sterile o secondo quanto previsto dalle linee guida locali.
- Scongela Yescarta a circa 37 °C mediante un bagno ad acqua o un metodo di scongelamento a secco, fino a far scomparire qualsiasi traccia visibile di ghiaccio nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per rimuovere eventuali aggregati di materiale cellulare. Se nella sacca sono ancora visibili aggregati di cellule, continuare a miscelarne

delicatamente il contenuto. I piccoli aggregati di materiale cellulare dovrebbero disperdersi se il contenuto della sacca viene agitato manualmente con delicatezza. Yescarta non deve essere sottoposto a lavaggio, centrifugazione e/o risospensione in un altro liquido prima dell'infusione. Lo scongelamento dovrebbe richiedere circa 3-5 minuti.

- Una volta scongelato, Yescarta è stabile a temperatura ambiente (tra 20 °C e 25 °C) per un massimo di 3 ore.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Somministrazione

- L'infusione endovenosa di Yescarta deve essere avviata sotto la guida e la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dei tumori ematologici ed istruito in merito alla somministrazione e nella gestione di pazienti trattati con Yescarta.
- Accertarsi che siano disponibili dispositivi di emergenza ed almeno 1 dose di tocilizumab per ciascun paziente prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Gli ospedali devono avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente.
- L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione.
- Yescarta è solo per uso autologo.
- Yescarta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea endovenosa priva di lattice senza un filtro per leucodeplezione entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.
- Agitare delicatamente la sacca durante l'infusione di Yescarta per evitare la formazione di aggregati cellulari. Deve essere infuso l'intero contenuto delle sacche per infusione.
- Lavare le linee d'infusione con soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol di sodio per mL) prima e dopo l'infusione. Yescarta è stabile a temperatura ambiente fino a 3 ore dallo scongelamento. Terminata l'infusione dell'intero volume di Yescarta, lavare la sacca d'infusione con 10-30 mL di soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) utilizzando la tecnica del "back priming", per garantire che al paziente venga infuso il maggior numero di cellule possibile.

Precauzioni da adottare prima di maneggiare o somministrare Yescarta

- Yescarta contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Per lo smaltimento è necessario osservare le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici.
- Tutti i materiali che sono entrati in contatto con Yescarta (rifiuti solidi e liquidi) devono essere maneggiati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi secondo le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti biologici.
- Yescarta deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili ed ermetici.
- Yescarta viene preparato da sangue autologo del paziente raccolto mediante leucaferesi. Il materiale per la leucaferesi del paziente e Yescarta possono comportare un rischio di trasmissione di virus infettivi per l'operatore sanitario che maneggia il prodotto. Di conseguenza, l'operatore sanitario deve adottare precauzioni appropriate (indossare guanti e occhiali) quando maneggia il materiale da leucaferesi o Yescarta al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.