

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yescarta 0.4 –  $2 \times 10^8$  ċelluli dispersjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) huwa prodott awtologu ġenetikament modifikat ibbażat fuq iċ-ċelluli li fih ċelluli T transdotti *ex vivo* permezz ta' vettur retrovirali li jesprimi riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - chimeric antigen receptor) anti-CD19 li jinkludi framment varjabbli ta' katina singola anti-CD19 tal-ġrieden (ScFv - single chain variable fragment) marbut ma' dominju kostimulanti CD28 u dominju ta' sinjalar CD3-zeta.

### 2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni ta' Yescarta speċifika għall-pazjent fiha axicabtagene ciloleucel f'konċentrazzjoni dipendenti fuq il-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati biex jesprimu riċettur ta' antiġene kimeriku anti-CD19 (ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda li b'kolloxx fiha dispersjoni ta' ċelluli għal infużjoni ta' doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg ta' piż tal-ġisem (firxa:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  ċelluli/kg), b'massimu ta'  $2 \times 10^8$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Kull borża tal-infużjoni fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni għal infużjoni.

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull borża ta' Yescarta fiha 300 mg sodium u 3.4 mL ta' dimethyl sulfoxide (DMSO). Yescarta jista' jkun fih ammonti residwi ta' gentamicin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għal infużjoni.

Dispersjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal hamra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yescarta huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbira diffuza (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma) u limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli (HGBL – high-grade B-cell lymphoma) li tirkadi fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta' kimoimmunoterapija tal-ewwel għażla jew hija rezistenti għaliha.

Yescarta huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'DLBCL li rkadjet jew rezistenti (r/r - relapsed or refractory) u limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma), wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika.

Yescarta huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL - follicular lymphoma) r/r wara tliet għażliet jew aktar ta' terapija sistemika.

#### 4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yescarta jrid jingħata f'ċentru ta' trattament ikkwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ dwar l-ghoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'Yescarta. Qabel l-infuzjoni, irid ikun hemm disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab sabiex jintuża f'każ ta' sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - cytokine release syndrome) kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. Iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkun disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, għandu jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli qabel l-infuzjoni.

##### Pozoloġija

Yescarta huwa maħsub għal użu awtologu biss (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għal infuzjoni li fiha dispersjoni għal infuzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR f'borża waħda tal-infuzjoni. Id-doża fil-mira hija  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal kull kg tal-piż tal-ġisem (f'firxa ta'  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  ċelluli/kg), b'massimu ta'  $2 \times 10^8$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR għal pazjenti ta' 100 kg jew aktar.

Id-disponibbiltà ta' Yescarta trid tiġi kkonfermata qabel ma jinbeda l-kors li jnaqqas il-limfoċiti.

##### Qabel it-trattament (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti)

- Kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li jikkonsisti minn cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini u fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini jrid jingħata qabel l-infuzjoni ta' Yescarta. Il-ġranet rakkomandati huma fil-ħames, ir-raba', u t-tielet jum qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.

##### Qabel il-medikazzjoni

- Hu rakkomandat li jingħata paracetamol 500-1 000 mg oralment u diphenhydramine 12.5 sa 25 mg ġol-vini jew orali (jew ekwivalenti) madwar siegħa qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.
- Użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici mhuwiex rakkomandat peress li jista' jinterferixxi mal-attività ta' Yescarta.

##### Monitoraġġ

- Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kuljum għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossicitajiet oħra potenzjali. It-tobba għandhom jikkunsidraw dħul l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni jew mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġiċi.
- Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
- Il-pazjenti jridu jingħataw istruzzjonijiet biex jibqgħu fil-vicinanzi ta' faċilità klinika kkwalifikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni.

##### Popolazzjonijiet speċjali

*Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV - human immunodeficiency virus), tal-virus tal-epatite B (HBV - hepatitis B virus) u tal-virus tal-epatite C (HCV - hepatitis C virus)*  
Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'infezzjoni attiva tal-HIV, HBV jew HCV.

### *Anzjani*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yescarta fit-tfal u l-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Yescarta għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Yescarta ma jridx jiġi rradjat. Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Qabel l-għoti, irid jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-kasett ta' Yescarta.

### *Għoti*

- Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Tocilizumab u tagħmir ta' emergenza jridu jkunu disponibbli qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' monitoraġġ. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini, għandu jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli qabel l-infużjoni.
- Yescarta huwa maħsub għal użu awtologu biss, irid jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża ta' Yescarta.
- Ladarba t-tubi jkunu ġew ipprajmjati, il-kontenut kollu tal-borża ta' Yescarta jrid jiġi infuż fi 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-għoti, l-esponiment aċċidentali u r-rimi ta' Yescarta, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal gentamicin (traċċa ta' residwi possibbli).

Il-kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti jridu jiġu kkunsidrati.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Traċċabilità

Għandhom jiġu applikati r-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' skadenza tal-prodott.

### Użu awtologu

Yescarta huwa maħsub biss għal użu awtologu u, taħt l-ebda ċirkostanza, m'għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Qabel l-infużjoni, l-identità tal-pazjent għandha taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-kasett ta' Yescarta. Yescarta m'għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta tal-borża tal-infużjoni u tal-kasett speċifiċi għall-pazjent ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

### Moitoraġġ wara l-infużjoni

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kuljum għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS, avvenimenti newroloġiċi u tossicitajiet oħra potenzjali. It-tobba għandhom jikkunsidraw dħul l-isptar għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni jew mal-ewwel sinjali/sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġiċi. Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu fil-vicinanzi ta' ċentru ta' trattament ikkwalfikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata f'każ li jseħħu sinjali jew sintomi ta' CRS jew reazzjonijiet avversi newroloġiċi. Is-sinjali vitali u l-funzjonijiet tal-organi jridu jiġu mmonitorjati skont is-severità tar-reazzjoni.

#### Raġunijiet għall-ittardjar tat-trattament

Minhabba r-riskji assoċjati ma' trattament b'Yescarta, l-infużjoni trid tiġi ttardjata jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kondizzjonijiet li ġejjin:

- Reazzjonijiet avversi serji mhux riżolti (speċjalment reazzjonijiet pulmonari, reazzjonijiet kardijaċi, jew pressjoni baxxa) inklużi dawk minn kimoterapiji preċedenti.
- Infezzjoni attiva mhux ikkontrollata.
- Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GVHD - graft-versus-host disease) attiva.

#### Ittestjar seroloġiku

L-ittestjar għal HBV, HCV, u HIV irid isir qabel ma jingabru ċ-ċelluli għall-manifattura ta' Yescarta (ara sezzjoni 4.2).

#### Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Yescarta ma jridux jagħtu demm, organi, tessuti, jew ċelluli għal trapjant.

#### Mard konkomitanti

Pazjenti b' disturb attiv tas-CNS jew b'funzjoni inadegwata tal-kliewi, tal-fwied, tal-pulmun, jew tal-qalb aktarx li jkunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u jkunu jeħtieġu attenzjoni speċjali.

#### Limfoma primarja tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - central nervous system)

M'hemm l-ebda esperjenza fl-użu ta' Yescarta f'pazjenti b'limfoma primarja tas-CNS. Għalhekk, ir-riskju/il-benefiċċju ta' Yescarta ma ġiex stabbilit f'din il-popolazzjoni.

#### Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Kważi l-pazjenti kollha esperjenzaw ċertu grad ta' CRS. CRS sever, li jinkludi reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali, ġie osservat b'mod komuni ħafna b'Yescarta bi żmien sal-bidu tagħhom ta' 1 sa 12-il jum f'ZUMA-1 u ZUMA-7, u 1 sa 11-il jum f'ZUMA-5 (ara sezzjoni 4.8). CRS għandu jiġi mmaniġġjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib, abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u skont l-algoritmu tal-immaniġġjar ta' CRS ipprovdut fit-Tabella 1. Inghatat terapija bbażata fuq inibitur tar-riċettur ta' interleukin-6 (IL-6) bħal tocilizumab għal CRS moderat jew sever assoċjat ma' Yescarta.

Qabel l-infużjoni ta' Yescarta, irid ikun hemm fuq il-post u disponibbli għall-għoti mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent. Iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-medicina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' medicini tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, iċ-ċentru ta' trattament għandu jkollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS.

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kuljum għal sinjali u sintomi ta' CRS għal mill-inqas 10 ijiem wara l-infużjoni f' faċilità klinika kkwalifikata. Wara l-ewwel 10 ijiem wara infużjoni, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex jibqgħu fil-viċinanza ta' faċilità klinika kkwalifikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni, u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata f'każ li jgħorġu xi sinjali jew sintomi ta' CRS. Ġew żviluppatti algoritmi ta' trattament biex jittaffew xi wħud mis-sintomi ta' CRS esperjenzati mill-pazjenti fuq Yescarta. Dawn jinkludu l-użu ta' tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi għal CRS moderat, sever, jew ta' periklu għall-ħajja kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 1. Pazjenti li jesperjenzaw CRS ta' Grad 2 jew ogħla (eż. pressjoni baxxa, li ma jirrispondux għall-fluwidi, jew li jkollhom ipossja li tkun teħtieġ ossiġenazzjoni supplimentali) iridu jiġu mmonitorjati b'telemetrija kardijaka u ossimetrija tal-polz kontinwi. Għal pazjenti li jesperjenzaw CRS sever, ikkunsidra li tagħmel ekokardjogramma sabiex tivvaluta l-funzjoni kardijaka. Għal CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja, ikkunsidra terapija ta' sostenn ta' kura intensiva.

Yescarta ma jridx jingħata lil pazjenti b' infezzjonijiet attivi jew b' mard infjammatorju qabel ma dawn il-kundizzjonijiet jgħaddu.

CRS huwa magħruf li huwa assoċjat ma' disfunzjoni tal-organu fil-mira (eż., tal-fwied, tal-kliwi, tal-qalb, u tal-pulmun). Barra minn hekk, patoloġiji sottostanti tal-organi jistgħu jiggravaw fl-ambjent ta' CRS. Pazjenti b' disfunzjoni kardijaka medikament sinifikanti jridu jiġu mmaniġġjati skont l-istandards ta' kura kritika u jridu jiġu kkunsidrati miżuri bħal ekokardjografija.

Id-dijanjosi ta' CRS teħtieġ li jiġu esklużi kawżi alternattivi ta' rispons infjammatorju sistemiku, inkluża infezzjoni. Fil-każ ta' newtopenija bid-deni, għandha tiġi kkunsidrata infezzjoni u għandha tiġi mmaniġġjata b'antibijotiċi ta' spettru wiesa', fluwidi, u kura ta' sostenn oħra kif medikament indikat.

Evalwazzjoni għal limfoistjoċitozi emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni ta' makrofagi (HLH/MAS - haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) trid tiġi kkunsidrata f'pazjenti b' CRS sever jew li ma kellux rispons.

Yescarta jibqa' jespandi u jipersisti wara għoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi. Antagonisti tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF - tumour necrosis factor) mhumiex rakkomandati għall-immaniġġjar ta' CRS assoċjat ma' Yescarta.

**Tabella 1: Gwida ta' klassifikazzjoni u mmaniġġjar ta' CRS**

<b>Grad ta' CRS<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Kortikosteroidi</b>
<b>Grad 1</b> Is-sintomi jeħtieġu trattament sintomatiku biss (eż., deni, dardir, għeja, uġiġħ ta' ras, mijalġja, telqa kbira).	Jekk ma jkunx hemm titjib wara 24 siegħa, immaniġġja bħal Grad 2.	N/A
<b>Grad 2</b> Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Htieġa ta' ossiġnu ta' inqas minn 40 % FiO <sub>2</sub> jew pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi jew doża baxxa ta' vasopressur wieħed jew tossiċità tal-organi ta' Grad 2 <sup>b</sup> .	Agħti tocilizumab <sup>c</sup> 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (li ma taqbiżx 800 mg). Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat skont il-bżonn jekk ma jkunx hemm rispons għall-fluwidi ġol-vini jew għal żieda ta' ossiġnu supplimentali. Illimita għal massimu ta' 3 dozi f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 dozi jekk ma jkun hemm l-ebda titjib kliniku fis-sinjali u s-sintomi ta' CRS, jew ikkunsidra miżuri alternattivi għat-trattament ta' CRS jekk ma jkun hemm l-ebda rispons għat-tieni doża jew għal dozi sussegwenti ta' tocilizumab.	Immaniġġja bħal Grad 3 jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa wara li jinbeda tocilizumab.

Grad ta' CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroidi
<b>Grad 3</b> Is-sintomi jehtiegu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Htiega ta' ossiġnu ta' aktar minn jew daqs 40 % FiO <sub>2</sub> jew pressjoni baxxa li tehtieġ vasopressuri ta' doża għolja jew multipli jew tossiċità tal-organi ta' Grad 3 jew transaminite ta' Grad 4.	Skont il-Grad 2	Agħti methylprednisolone 1 mg/kg ġol-vini darbtejn kuljum jew dexamethasone ekwivalenti (eż., 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat). Kompli l-użu ta' kortikosteroidi sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn. Jekk ma jkunx hemm titjib, immaniġġja bhala Grad 4 (hawn taħt).
<b>Grad 4</b> Sintomi ta' periklu għall-ħajja. Htiġijiet ta' sostenn b'ventilatur jew emodijalisi veno-venuża kontinwa jew tossiċità tal-organi ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Skont il-Grad 2	Agħti methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem; jekk ikun hemm titjib, wara mmaniġġja skont hawn fuq.  Ikkunsidra immunosoppressanti alternattivi jekk ma jkun hemm l-ebda titjib jew jekk il-kondizzjoni tigrava.

N/A = mhux disponibbli/mhux applikabbli

(a) Lee et al 2014.

(b) Irreferi għat-Tabella 2 għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi.

(c) Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' tocilizumab għal dettalji.

### Reazzjonijiet avversi newroloġiċi

Ġew osservati b'mod komuni ħafna reazzjonijiet avversi newroloġiċi severi, magħrufa wkoll bhala sindrome ta' newrotossiċità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), f'pazjenti ttrattati b'Yescarta, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'passat ta' disturbi fis-CNS bħal aċċessjonijiet jew iskemja ċerebrovaskulari jistgħu jkunu f'riskju akbar. Ġew irrappurtati każijiet fatali u serji ta' edema ċerebrali f'pazjenti ttrattati b'Yescarta. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi (Tabella 2). Wara l-infuzjoni l-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-inqas darba kuljum għal 10 ijiem fil-facilità klinika kkwalifikata għal sinjali u sintomi ta' tossiċità newroloġika/ICANS. Wara l-ewwel 10 ijiem wara l-infuzjoni, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex jibqgħu fil-viċinanzi ta' facilità klinika kkwalifikata għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' tossiċità newroloġika/ICANS. Is-sinjali vitali u l-funzjonijiet tal-organi jridu jiġu mmonitorjati skont is-severità tar-reazzjoni.

Pazjenti li jesperjenzaw tossiċitajiet newroloġiċi/ICANS ta' Grad 2 jew oghla jridu jiġu mmonitorjati b'telemetrija kardijaka u ossimetrija tal-polz kontinwi. Trid tiġi pprovduta terapija ta' sostenn ta' kura intensiva għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' periklu għall-ħajja. Mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet iridu jiġu kkunsidrati għall-profilassi tal-aċċessjonijiet kif klinikament indikati għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 jew oghla. Ġew żviluppati algoritmi ta' trattament biex jittaffew ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi esperjenzati mill-pazjenti fuq Yescarta. Dawn jinkludu l-użu ta' tocilizumab (f'każ ta' CRS fl-istess waqt) u/jew kortikosteroidi għal reazzjonijiet avversi newroloġiċi moderati, severi, jew ta' periklu għall-ħajja kif mogħti fil-qosor fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Gwida ta' klassifikazzjoni u mmaniġġjar ta' reazzjoni avversa newroloġika/ICANS**

Valutazzjoni tal-klassifikazzjoni	CRS fl-Istess Waqt	L-Ebda CRS fl-istess waqt
Grad 2	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa wara	Agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.

Valutazzjoni tal-klassifikazzjoni	CRS fl-Istess Waqt	L-Ebda CRS fl-istess waqt
	li jinbeda tocilizumab, agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat jekk ma jkunux qed jittiehdu diġà kortikosteroidi oħrajn. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn.	Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	
Grad 3	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2.  Barra minn hekk, agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini mal-ewwel doża ta' tocilizumab u rrepeti d-doża kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn.	Agħti dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat.  Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm l-avveniment ikun ta' Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas għax-xejn.
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	
Grad 4	Agħti tocilizumab skont it-Tabella 1 għall-immaniġġjar ta' CRS ta' Grad 2.  Agħti methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini kuljum mal-ewwel doża ta' tocilizumab u kompli methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini kuljum għal jumejn oħra; jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja skont hawn fuq. Jekk ma jkunx hemm titjib, ikkunsidra 1 000 mg ta' methylprednisolone ġol-vini 3 darbiet kuljum jew terapija alternattiva <sup>a</sup>	Agħti methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini kuljum għal 3 ijiem; jekk ikun hemm titjib, imbagħad immaniġġja skont hawn fuq.  Jekk ma jkunx hemm titjib, ikkunsidra 1 000 mg ta' methylprednisolone ġol-vini 3 darbiet kuljum jew terapija alternattiva. <sup>a</sup>
	Ikkunsidra mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.	

a. *Terapija alternattiva tinkludi (iżda mhix limitata għal): anakinra, siltuximab, ruxolitini, cyclophosphamide, IVIG u ATG.*

### Infezzjonijiet u newtrogenija bid-deni

Ġew osservati b'mod komuni ħafna infezzjonijiet serji b'Yescarta (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel, waqt, u wara infużjoni ta' Yescarta u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq. L-antimikrobiċi profilattiċi għandhom jingħataw skont il-linji gwida istituzzjonali standard.

Ġiet osservata newtrogenija bid-deni f'pazjenti wara infużjoni ta' Yescarta (ara sezzjoni 4.8) u tista' tkun flimkien ma' CRS. F'każ ta' newtrogenija bid-deni, għandha tiġi kkunsidrata infezzjoni u għandha tiġi mmaniġġjata b'antibijotiċi ta' spettru wiesa', fluwidi, u kura ta' sostenn oħra kif indikat medikament.

### Riattivazzjoni tal-HBV

Riattivazzjoni tal-HBV, fejn f'ċerti każijiet tirriżulta f'epatite fulminanti, falliment tal-fwied, u mewt, tista' ssehh f'pazjenti ttrattati b'mediċini diretti kontra ċ-ċelluli B. L-ittestjar għal HBV, HCV, u HIV irid isir qabel ma jingħabru ċ-ċelluli għall-manifattura ta' Yescarta.

### Ċitopeniji fit-tul

Il-pazjenti jistgħu jorġu ċitopeniji għal diversi ġimgħat wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u infużjoni ta' Yescarta. Ċitopeniji fit-tul ta' Grad 3 jew oġhla wara infużjoni ta' Yescarta sehew b'mod komuni ħafna u inkludew tromboċitopenija, newtrogenija, u anemija. L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat wara t-treatment b'Yescarta.



### Ipogammaglobulinemija

Aplasija taċ-ċellula B li twassal għal ipogammaglobulinemija tista' ssehh f'pazjenti li jirċievu trattament b'Yescarta. Ipogammaglobulinemija giet osservata b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'Yescarta. Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara trattament b'Yescarta u għandhom jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' prekawzjonijiet għall-infezzjoni, profilassi bl-antibijotiċi, u sostituzzjoni tal-immunoglobulina.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet allergiċi bl-infużjoni ta' Yescarta. Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva inkluż anafilassi, jistgħu jseħhu minħabba DMSO jew gentamicin residwu f'Yescarta.

### Tumuri malinni sekondarji

Pazjenti ttrattati b'Yescarta jistgħu jiżviluppaw tumuri malinni sekondarji. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul il-ħajja kollha għal tumuri malinni sekondarji. F'każ li jsehh tumor malinn sekondarju, għandha tiġi kkuntattjata l-kumpanija biex jinkisbu istruzzjonijiet dwar il-kampjuni tal-pazjent li għandhom jingabru għall-ittestjar.

### Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS - tumour lysis syndrome)

Xi drabi, gie osservat TLS, li jista' jkun sever. Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' TLS, pazjenti b'żieda fl-aċidu uriku jew b'piż għoli tat-tumur għandhom jirċievu allopurinol, jew profilassi alternattiva, qabel l-infużjoni ta' Yescarta. Is-sinjali u s-sintomi ta' TLS iridu jiġu mmonitorjati u l-avvenimenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard.

### Marda negattiva għal CD19

Hemm esperjenza limitata b'Yescarta f'pazjenti esposti għal terapija fil-passat diretta lejn CD19. Yescarta mhuwiex rakkomandat jekk il-pazjent ikun irkada b'marda negattiva għal CD19 wara terapija fil-passat kontra CD19.

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti negattivi għal CD19 ittrattati b'Yescarta u huwa possibbli li pazjenti negattivi għal CD19 jista' jkollhom inqas benefiċċju meta mqabbla ma' pazjenti pożittivi għal CD19. Pazjenti bi status negattiv għal CD19 permezz tal-immunoistokimika xorta jistgħu jesprimu CD19 u ntwerew li jibbenefikaw mit-trattament b'Yescarta. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mat-trattament ta' pazjenti negattivi għal CD19 b'Yescarta għandhom jiġu kkunsidrati

### Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jirreġistraw f'reġistru u ser jiġu segwiti fir-reġistru sabiex jiġu mifhuma aħjar is-sigurtà fit-tul u l-effikaċja ta' Yescarta.

### Eċċipjenti (sodium)

Dan il-prodott mediċinali fih 300 mg sodium f'kull borża tal-infużjoni, ekwivalenti għal 15 % tal-ammont massimu rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'Yescarta.

## Vaccini hajjin

Is-sigurtà ta' immunizzazzjoni b'vaccini virali hajjin waqt jew wara trattament b'Yescarta għadha ma gietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini virali hajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, waqt it-trattament b'Yescarta, u sal-irkupru tas-sistema immuni wara t-trattament b'Yescarta.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

L-istat tat-tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal irid jiġi vverifikat qabel jinbeda t-trattament b'Yescarta.

Ara l-informazzjoni dwar preskrizzjoni għal kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għal informazzjoni dwar il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jkun qad jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Hemm *data* ta' esponiment insuffiċjenti biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni dwar it-tul ta' żmien ta' kontraċezzjoni wara t-trattament b'Yescarta.

#### Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' Yescarta f'nisa tqal. Ma sar l-ebda studju fuq l-animali dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b'Yescarta biex jiġi vvalutat jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala (ara sezzjoni 5.3).

Mhuwiex magħruf jekk Yescarta għandux il-potenzjal li jiġi ttrasferit fil-fetu. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli transdotti jaqsmu l-plaċenta, dawn jistgħu jikkawżaw effett tossiku fuq il-fetu, inkluża limfocitopenija taċ-ċellula B. Għalhekk, Yescarta mhux rakkomandat għal nisa li huma tqal, jew għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. Nisa tqal iridu jiġu infurmati dwar ir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara terapija b'Yescarta trid tiġi diskussa mat-tabib responsabbli mit-trattament.

Trid tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli tal-immunoglobulina u taċ-ċelluli B fi trabi tat-twelid ta' ommijiet li jiġu ttrattati b'Yescarta.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk Yescarta jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem jew jiġix trasferit lill-wild li jkun qad jitredda'. Nisa li jreddgħu jridu jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-wild imredda'.

#### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' Yescarta fuq il-fertilità. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa ma ġewx evalwati fi studji fuq l-animali.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Yescarta għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba l-potenzjal ta' avvenimenti newroloġiċi, inkluża bidla fl-istat mentali jew aċċessjonijiet, il-pazjenti jridu jżommu lura milli jsuqu jew iħaddmu magni tqal jew potenzjalment ta' periklu sa mill-inqas 8 ġimgħat wara l-infuzjoni jew sakemm jgħaddu r-reazzjonijiet avversi newroloġiċi.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta f' din is-sezzjoni ġejja minn total ta' 397 pazjent adult ittrattati b'Yescarta fi tliet studji kliniċi piviali multiċentriċi (ZUMA-1, ZUMA-5 u ZUMA-7) u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi huma avvenimenti avversi minn studji kliniċi piviali u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ivvalutati medikament b'hala raġonevolment attribwiti għal axicabtagene ciloleucel.

*DLBCL, PMBCL u DLBCL li rkadew jew reżistenti li jirriżultaw minn limfoma follikulari wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika*

Data dwar is-sigurtà minn ZUMA-1 tirrifletti esponiment għal Yescarta fi studju ta' Fażi 1/2 li fih 108 pazjenti rċevew ċelluli T pożittivi għal CAR abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż. Id-*data* deskritta hija mill-analiżi ta' segwitu ta' 54 xahar fejn it-tul reali medjan ta' segwitu kien ta' 23.5 xhur (firxa: 0.3 sa 68.2 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li jseħħu bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (93 %), enċefalopatija (60 %), u infezzjonijiet (40 %).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'51 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni ( $\geq 5$  %) inkludew enċefalopatija (22 %), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (15 %), infezzjoni batterika (6 %), infezzjoni virali (6 %), newtropsenja bid-deni (5 %), u deni (5 %).

Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi l-aktar komuni ( $\geq 5$  %) ta' Grad 3 jew ogħla inkludew enċefalopatija (31 %), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (19 %), CRS (11 %), infezzjoni batterika (9 %), thewdin (6 %), pressjoni għolja (6 %), pressjoni baxxa (6 %), zieda ta' transaminases (6 %), u infezzjoni virali (6 %). Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew ogħla inkludew limfopenija (99 %), lewkopenija (96 %), newtropsenja (94 %), anemija (65 %), u tromboċitopenija (56 %).

*DLBCL u HGBL li jirkadu fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta' kimoimmunoterapija tal-ewwel għażla jew huma reżistenti għaliha*

Data dwar is-sigurtà minn ZUMA-7 tirrifletti l-esponiment għal Yescarta fi studju ta' Fażi 3 li fih 170 pazjent irċevew ċelluli T pożittivi għal CAR abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż. Id-*data* deskritta hija minn analiżi fejn it-tul reali medjan ta' segwitu kien ta' 23.2 xhur (firxa: 1.5 sa 41.3 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li jseħħu bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (92 %), enċefalopatija (49 %), u infezzjonijiet (45 %).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'54 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni ( $\geq 5$  %) inkludew CRS (17 %), enċefalopatija (16 %), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (8 %), deni (6 %) u infezzjoni virali (5 %).

Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi l-aktar komuni ( $\geq 5$  %) ta' Grad 3 jew ogħla inkludew enċefalopatija (19 %), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (8 %), CRS (6 %), u infezzjoni batterika (5 %). Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew ogħla inkludew limfopenija (99 %), lewkopenija (95 %), newtropsenja (94 %), anemija (41 %), u tromboċitopenija (26 %).

*Limfoma follikulari wara tliet għażliet jew aktar ta' terapija sistemika*

Data dwar is-sigurtà minn ZUMA-5 tirrifletti l-esponiment għal Yescarta fi studju ta' Fażi 2 li fih 119-il pazjent b'FL li rkadiet/reżistenti, rċevew ċelluli T pożittivi għal CAR abbażi ta' doża rakkomandata li kienet ibbażata fuq il-piż. Id-*data* deskritta hija mill-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar fejn it-tul reali medjan ta' segwitu kien ta' 25.9 xhur (firxa: 0.3 sa 44.3 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar sinifikanti u li jseħhu bl-aktar mod frekwenti kienu CRS (77 %), infezzjonijiet (59 %), u enċefalopatija (47 %).

Reazzjonijiet avversi serji seħhew f'45 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni ( $\geq 5\%$ ) inkludew enċefalopatija (16 %), infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (12 %), CRS (12 %), u infezzjoni batterika (5 %).

Ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi l-aktar komuni ( $\geq 5\%$ ) ta' Grad 3 jew ogħla inkludew enċefalopatija (14 %), infezzjonijiet ikkawżati minn patoġenu mhux speċifikat (11 %), CRS (6 %), u infezzjoni batterika (5 %). Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew ogħla inkludew limfopenija (99 %), lewkopenija (94 %), newtrogenija (92 %), tromboċitopenija (34 %) u anemija (33 %).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu identifikati f'pazjenti esposti għal Yescarta f'ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119), u ZUMA-7 (n = 170) u minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi għall-mediċina identifikati b'Yescarta\***

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC - System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
	Komuni ħafna	Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat Infezzjoni virali Infezzjoni batterika
	Komuni	Infezzjoni fungali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
	Komuni ħafna	Newtrogenija bid-deni <sup>#</sup> Newtrogenija <sup>#</sup> Limfopenija <sup>#</sup> Lewkopenija <sup>#</sup> Anemija <sup>#</sup> Tromboċitopenija <sup>#</sup>
	Komuni	Koagulopatija <sup>a</sup>
Disturbi fis-sistema immuni		
	Komuni ħafna	Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina Tnaqqis fl-immunoglobulini <sup>b</sup>
	Komuni	Sensittività eċċessiva
	Mhux komuni	Limfoistjoċitozi emofagoċitika <sup>**</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
	Komuni ħafna	Iponatremija <sup>#</sup> Ipofofatemija <sup>#</sup> Iperuriċemija <sup>###</sup> Iperglicemija <sup>#</sup> Nuqqas ta' aptit <sup>c</sup>
	Komuni	Ipokalmija <sup>#</sup> Ipokalcemija <sup>#</sup> Ipoalbuminemija <sup>#</sup> Deidratazzjoni <sup>d</sup> Tnaqqis fil-piż
Disturbi psikjatriċi		
	Komuni ħafna	Thewdin <sup>c</sup> Insomnja
	Komuni	Ansjetà

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC - System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
		Disturb affettiv <sup>f</sup>
Disturbi fis-sistema nervuża		
	Komuni ħafna	Enċefalopatija <sup>g</sup> Rogħda <sup>h</sup> Ugigh ta' ras <sup>i</sup> Sturdament <sup>i</sup>
	Komuni	Atassja <sup>k</sup> Aċċessjonijiet, inkluż stat epilettiku Emipareži Paraliżi tal-wieċ <sup>l</sup> Newropatija periferali <sup>m</sup> Mijoklonus
	Mhux komuni	Kwadripleġja Edema fis-sinla tad-dahar Majelite Diskalkulja
Disturbi fil-qalb		
	Komuni ħafna	Takikardija <sup>n</sup> Arritmija <sup>o</sup>
	Komuni	Waqfien tal-qalb Insuffiċjenza tal-qalb <sup>p</sup>
Disturbi vaskulari		
	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa <sup>q</sup> Pressjoni għolja
	Komuni	Trombozi <sup>r</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
	Komuni ħafna	Sogħla <sup>s</sup>
	Komuni	Insuffiċjenza respiratorja <sup>t</sup> Nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti <sup>u</sup> Effużjoni fil-plewra Edema fil-pulmun Qtugh ta' nifs <sup>v</sup> Infjammazzjoni fl-immieher <sup>w</sup>
Disturbi gastro-intestinali		
	Komuni ħafna	Rimettar Dijarea <sup>x</sup> Stitikezza Ugigh addominali <sup>y</sup> Nawsja
	Komuni	Disfaġġja <sup>****</sup> Ħalq xott <sup>z</sup>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
	Komuni ħafna	Żieda fit-transaminases <sup>aa</sup>
	Komuni	Iperbilirubinemija <sup>bb</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
	Komuni ħafna	Raxx <sup>cc</sup>
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni ħafna	Disfunzjoni tal-movimenti <sup>dd</sup> Ugigh muskoluskeletriku <sup>cc</sup>
	Mhux komuni	Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		
	Komuni	Indeboliment tal-kliwi <sup>ff</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC - System Organ Class)	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
	Komuni ħafna	Deni <sup>gg</sup> Edema <sup>hh</sup> Għeja <sup>ii</sup> Sirdat
	Komuni	Ugħigh
	Mhux komuni	Sindrome ta' disfunzjoni ta' diversi organi
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment fil-vista <sup>jj</sup>

\* Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina ġew identifikati minn analiżi miġbura f'daqqa ta' 397 pazjent adult ittrattati b'Yescarta f'ZUMA-1, ZUMA-5, u ZUMA-7 u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

\*\* Limfoistjoċitozi emofagoċitika ġiet irrapportata fl-ambjent ta' CRS.

\*\*\* Iperuricemija ġiet identifikata minn analiżi miġbura f'daqqa ta' 227 pazjent adult ittrattati b'Yescarta f'ZUMA-1 u ZUMA-5.

\*\*\*\* Disfaġja ġiet irrapportata fl-ambjent ta' tossicità newroloġika u enċefalopatija.

# Frekwenza bbażata fuq parametru tal-laboratorju ta' Grad 3 jew ogħla.

- a. Koagulopatija tinkludi Koagulopatija, Tnaqqis ta' fibrinoġen fid-dem, Żieda ta' fibrinoġen fid-dem, Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa, Ipo-fibrinoġenemija, Proporzjon normalizzat internazzjonali miżjud, Livell ta' protrombin imnaqqas, Ħin ta' protrombin imtawwal
- b. Tnaqqis fl-immunoglobulini tinkludi Tnaqqis fl-immunoglobulina G fid-dem, Ipogammaglobulinemija
- c. Tnaqqis fl-aptit tinkludi Tnaqqis fl-aptit, Ipo-faġja
- d. Deidrazzjoni tinkludi Deidrazzjoni, Ipvolemija
- e. Thewdin tinkludi Thewdin, Aġitazzjoni, Delużjoni, Diżorjentazzjoni, Alluċinazzjoni, Nuqqas ta' kwiet
- f. Disturb affettiv tinkludi Imġiba impulsiva, Burdata mibdula, Depressjoni, Attakk ta' paniku
- g. Enċefalopatija tinkludi Enċefalopatija, Aġrafija, Stat mibdul tal-kożjenza, Amnesija, Afasja, Afonija, Aprassja, Disturb konjittiv, Stat konfuż, Livell ta' kożjenza mnaqqas, Disturb fl-attenzjoni, Disartrija, Disġrafija, Diskineżja, Disprassja, Ipersomnija, Sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni, Letargija, Lewkoenċefalopatija, Tintilef minn sensik, Indeboliment fil-memorja, Indeboliment fl-istat mentali, Bidliet fl-istat mentali, Enċefalopatija metabolika, Newrotossicità, Diskors bil-mod, Nghas, Disturb fit-tahdit, Sturdament, Enċefalopatija tossika
- h. Rogħda tinkludi Rogħda, Titubazzjoni fir-ras
- i. Ugħigh ta' ras tinkludi Wgħigh ta' ras, Skonfort fir-ras, Ugħigh ta' ras minhabba tensjoni
- j. Sturdament tinkludi Sturdament, Sturdament mal-waqfien, Presinkope, Sinkope, Vertigo
- k. Atassja tinkludi Atassja, Disturb fil-bilanċ, Disturb fil-mixja
- l. Paralizi tal-wiċċ tinkludi Paralizi tal-wiċċ, Paresi fil-wiċċ
- m. Newropatija periferali tinkludi Newropatija periferali, Allodinija, Radikulopatija ċervikali, Iperestesija, Ipoestesija, Radikulopatija lumbari, Parestesija, Newropatija sensorja periferali, Paralizi peroneali tan-nervituri
- n. Takikardija tinkludi Takikardija, Sindrome tat-takikardija ortostatika posturali, Takikardija tas-sinus
- o. Arritmija tinkludi Arritmija, Fibrillazzjoni Atrijali, Ritmu mhux normali tal-atrju, Ostruzzjoni atrioventrikulari, Bradikardija, Ostruzzjoni tal-Bundle branch tal-lemin, QT imtawwal fuq l-Elettrokardjogramma, Ekstrasistoli, Żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb, Rata tat-tahbit tal-qalb irregolari, Bradikardija tas-sinus, Ekstrasistoli supraventrikulari, Takikardija supraventrikulari, Arritmija ventrikulari, Ekstrasistoli ventrikulari, Takikardija ventrikulari
- p. Insuffiċjenza tal-qalb tinkludi Insuffiċjenza tal-qalb, Insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug akuta, Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra, Kardjomijopatija kkawżata minn stress
- q. Pressjoni baxxa tinkludi Pressjoni baxxa, Sindrome ta' tnixxija mill-kapillari, Pressjoni baxxa dijastolika, Ipo-perfużjoni, Pressjoni baxxa ortostatika
- r. Trombozi tinkludi Trombozi, Trombozi tal-vini assillari, Trombozi tal-vini brakjoċefaliċi, Trombozi fil-vini tal-fond, Okkluzjoni tal-apparat, Emboliżmu, Trombozi f'vina ġugulari, Emboliżmu periferali, Iskemija periferali, Emboliżmu pulmonari, Trombozi f'vina tal-milsa, Trombozi fl-apparat
- s. Sogħla tinkludi Sogħla, Sogħla produttiva, Sindrome ta' sogħla fil-parti ta' fuq tal-passaġġi tan-nifs
- t. Insuffiċjenza respiratorja tinkludi Insuffiċjenza respiratorja, Insuffiċjenza respiratorja akuta
- u. Nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti tinkludi Nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu
- v. Qtuġh ta' nifs tinkludi Qtuġh ta' nifs, Qtuġh ta' nifs meta wiehed jistrappazza
- w. Infjammazzjoni fl-immieher tinkludi Rinite allergika, Rinoreja
- x. Dijarea tinkludi Dijarea, Kolite, Enterite
- y. Ugħigh addominali tinkludi Wgħigh addominali, Skonfort addominali, Ugħigh fin-naħa t'isfel tal-addome, Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, Tenerezza addominali, Dispepsja, Skonfort epigastriku
- z. Ħalq xott tinkludi Ħalq xott, Xufftejn xotti
- aa. Żieda fit-transaminases tinkludi Żieda fit-transaminases, Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fl-enzimi tal-fwied, Ipertransaminasemija
- bb. Żieda fl-iperbilirubinemija tinkludi Iperbilirubinemija, Żieda fil-bilirubina fid-dem
- cc. Raxx tinkludi Raxx, Raxx fis-sit mnejn jingħata, Dermatite, Dermatite allergika, Dermatite bl-inafet, Eritema, Ħakk, Raxx eritematuz, Raxx makulari, Raxx makulo-papulari, Raxx bil-ħakk, Raxx bil-ponot, Urtikarja
- dd. Disfunzjoni fil-moviment tinkludi Disfunzjoni fil-moviment, Kontrazzjonijiet mhux volontarji tal-muskoli, Riġidità fil-muskoli, Spażmi fil-muskoli, Spastiċità fil-muskoli, Muskuolu miġbud, Riġidità fil-muskoli, Ġbid involontarju tal-muskoli, Dghufija fil-muskoli

- ee. Uġiġ muskolu-skeletriku jinkludi Wġiġ muskolu-skeletriku, Artralġja, Artrite, Uġiġ fid-dahar, Uġiġ fl-ghadam, Uġiġ fil-ġenbejn, Uġiġ fil-parti ta' bejn il-koxxa u ż-żaq, Uġiġ muskolu-skeletriku fis-sider, Majalġja, Uġiġ fl-ghonq, Osteoartrite, Uġiġ f'id jew sieq
- ff. Indeboliment tal-kliwi jinkludi Hsara akuta fil-kliwi, Żieda fil-krejtina fid-dem, Insuffiċjenza tal-kliwi
- gg. Deni jinkludi Ipertermija, Deni
- hh. Edema tinkludi Edema, Edema fil-wiċċ, Edema generalizzata, Edema lokalizzata, Edema fil-ġenitali, Edema periferali, Nefha periferali, Nefha
- ii. Gheja tinkludi Gheja, Astenja, Attività mnaqqa, Telqa tal-ġisem
- jj. Indeboliment fil-vista jinkludi Indeboliment fil-vista, Emijanopja, Vista mċajpra, Akutezza viżiva mnaqqa

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina*

F'ZUMA-1 u ZUMA-7, CRS seħħ fi 92 % tal-pazjenti. Tmienja fil-mija (8 %) tal-pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew oġhla (sever, ta' periklu għall-ħajja, u fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3 ijiem (firxa: 1 sa 12-il jum) u t-tul ta' żmien medjan kien ta' 7 ijiem (firxa: jumejn sa 58 jum). Disgħa u disgħin fil-mija (99 %) tal-pazjenti irkupraw minn CRS. Ma giet irrappurtata l-ebda CRS minn pazjenti ttrattati b'terapja standard ta' kura (SOCT - standard of care therapy) f'ZUMA-7.

F'ZUMA-5, CRS seħħ f'77 % tal-pazjenti. Sitta fil-mija (6 %) tal-pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew oġhla (sever, ta' periklu għall-ħajja, u fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4 ijiem (firxa: 1 sa 11-il jum) u t-tul ta' żmien medjan kien ta' 6 ijiem (firxa: 1 sa 27 jum). Disgħa u disgħin fil-mija (99 %) tal-pazjenti rkupraw minn CRS.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ( $\geq 20$  %) li jistgħu jiġu assoċjati ma' CRS inkludew deni (89 %), pressjoni baxxa (50 %), takikardija (47 %), sirdat (30 %), u nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (24 %). Ir-reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jiġu assoċjati ma' CRS inkludew deni (12 %), pressjoni baxxa (5 %), nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (3 %), aritmija (3 %), insuffiċjenza tal-qalb (2 %), gheja (2 %), uġiġ ta' ras (2 %), takikardija (2 %), waqfien tal-qalb (1 %), qtugħ ta' nifs (1 %), u takipnea (1 %). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

### *Reazzjonijiet avversi newroloġiċi*

F'ZUMA-1 u ZUMA-7, ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi seħħew f'63 % tal-pazjenti. Ħamsa u għoxrin fil-mija (25 %) tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla (severi jew ta' periklu għall-ħajja). Tossiċitajiet newroloġiċi seħħew fl-ewwel 7 ijiem tal-infużjoni għal 75 % tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6 ijiem (firxa: 1 sa 133 jum). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 10 ijiem, u għaddew fi żmien 3 ġimghat wara l-infużjoni għal 66 % tal-pazjenti.

F'ZUMA-5, ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi seħħew f'57 % tal-pazjenti. Sittax fil-mija (16 %) tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla (severi jew ta' periklu għall-ħajja). Tossiċitajiet newroloġiċi seħħew fl-ewwel 7 ijiem tal-infużjoni għal 65 % tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 7 ijiem (firxa: 1 sa 177 jum). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 14-il jum, u għaddew fi żmien 3 ġimghat wara l-infużjoni għal 60 % tal-pazjenti.

Ir-reazzjonijiet avversi newroloġiċi l-aktar komuni ( $\geq 5$  %) inkludew enċefalopatija (51 %), roġhda (28 %), u thewdin (14 %). Reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji irrappurtati f'pazjenti nkludew enċefalopatija (18 %), roġhda (2 %), thewdin (2 %), emiparezi (1 %) u aċċessjoni (1 %). F'ZUMA-7, enċefalopatija u roġhda ġew irrappurtati f'49 % u f'25 % tal-pazjenti ttrattati b'Yescarta meta mqabbla ma' 8 % u 1 % ta' dawk ittrattati b'SOCT, rispettivament.

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi oħra ġew irrappurtati b'mod inqas frekwenti fi provi kliniċi u kienu jinkludu disgħa (3 %), majelite (0.2 %), u kwadripleġja (0.2 %).

Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

### *Newtopenija bid-deni u infezzjonijiet*

Ġiet osservata newtopenija bid-deni f'10 % tal-pazjenti wara infużjoni ta' Yescarta. L-infezzjonijiet seħħew f'48 % tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġhla (severi, ta' periklu għall-ħajja, jew fatali) seħħew f'19 % tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat, batteriċi u virali ta'

Grad 3 jew oghla sehhew fi 12 %, 6 %, u 5 % tal-pazjenti rispettivament. Is-sit l-aktar komuni ta' infezzjoni ta' patoġenu mhux speċifikat kien is-sistema respiratorja. F'ZUMA-7, newtropenija bid-deni u infezzjoni virali ġew irrappurtati fi 2 % u f'16 % tal-pazjenti ttrattati b'Yescarta meta mqabbla ma' 27 % u 5 % ta' dawk ittrattati b'SOCT, rispettivament. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

#### *Citopeniji fit-tul*

Newtropenija (inkluża newtropenija bid-deni), anemija, u tromboċitopenija ta' Grad 3 jew oghla sehhew f'68 %, 31 %, u 23 % tal-pazjenti, rispettivament. Newtropenija, tromboċitopenija, u anemija ta' Grad 3 jew oghla fit-tul (li kienu għadhom preżenti f'Jum 30 jew b'bidu f'Jum 30 jew wara) sehhew f'26 %, 12 %, u 6 % tal-pazjenti, rispettivament. F'ZUMA-1, waqt l-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, newtropenija, tromboċitopenija u anemija ta' Grad 3 jew oghla preżenti wara Jum 93 sehhew fi 11 %, 7 %, u 3 % tal-pazjenti, rispettivament. F'ZUMA-7, newtropenija u tromboċitopenija ta' Grad 3 jew oghla ġew irrappurtati f'94 % u f'26 % tal-pazjenti ttrattati b'Yescarta meta mqabbla ma' 51 % u 63 % ta' dawk ittrattati b'SOCT, rispettivament. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

#### *Ipogammaglobulinemija*

Ipogammaglobulinemija ġiet irrappurtata f'15 % tal-pazjenti ttrattati b'Yescarta. B'mod kumulattiv, 36 (33 %) minn 108 pazjent f'ZUMA-1 irċiewew terapija b'immunoglobulini ġol-vini sal-hin tal-analiżi ta' 54 xahar, 28 (16 %) tal-170 pazjent f'ZUMA-7 irċiewew terapija b'immunoglobulini ġol-vini sal-hin tal-analiżi ta' 23.2 xahar u 33 (28 %) minn 119-il individwu f'ZUMA-5 irċiewew terapija b'immunoglobulini ġol-vini waqt l-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar. F'ZUMA-7, tnaqqis fl-immunoglobulini ġie rrapportat fi 11 % tal-pazjenti ttrattati b'Yescarta meta mqabbel ma' 1 % tal-pazjenti ttrattati b'SOCT. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar l-immaniġġjar.

#### Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' Yescarta ġiet evalwata bl-użu ta' assaġġ ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay) għall-iskoperta ta' antikorpi li jehlu kontra FMC63, l-antikorp oriġinarju tas-CAR anti-CD19. Hdax minn 278 pazjent (4 %) ttestjaw pożittivi għal antikorpi anti-FMC63 qabel ġew ittrattati b'Yescarta f'ZUMA-1 u ZUMA-7, u pazjent wieħed (1 %) f'ZUMA-7 li kellu riżultat tat-test negattiv qabel it-ttrattament, kellu riżultat tat-test pożittiv wara t-ttrattament fl-eżaminazzjoni b'ELISA. Ir-riżultati ta' assaġġ konfermatorju abbażi taċ-ċelluli, bl-użu ta' porzjon ekstraċellulari mitwi sew u espress tas-CAR (ScFv, hinge and linker) urew li l-pazjenti kollha ttrattati b'Yescarta u li kellhom riżultat pożittiv fl-eżaminazzjoni b'ELISA kienu negattivi għall-antikorpi fil-punti taż-żmien kollha ttestjati. Ma hemm l-ebda evidenza li l-kinetika tal-espansjoni inizjali u l-persistenza ta' Yescarta, jew is-sigurtà jew l-effikaċja ta' Yescarta, ġew mibdula f'dawn il-pazjenti. F'ZUMA-5, 13 minn 116-il pazjent (11 %) ittestjaw pożittivi għall-antikorpi fl-assaġġ tal-eżaminazzjoni b'ELISA qabel ma ġew ittrattati b'Yescarta, u 2 individwi li kellhom riżultati negattivi qabel it-ttrattament kellhom riżultati tat-test pożittivi wara t-ttrattament. Ir-riżultati ta' assaġġ konfermatorju abbażi taċ-ċelluli wrew li l-pazjenti kollha ttrattati b'Yescarta li kellhom riżultat pożittiv f'ELISA kienu negattivi għall-antikorpi, qabel, waqt u wara t-ttrattament.

#### Popolazzjoni speċjali

Hemm esperjenza limitata b'Yescarta f'pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena. Ġeneralment, is-sigurtà u l-effikaċja kienu simili bejn pazjenti ta'  $\geq 65$  sena u pazjenti ta' età  $< 65$  sena ttrattati b'Yescarta. Ir-riżultati kienu konsistenti bejn pazjenti b'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 u 1 u skont is-sess.

#### Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq jinkludu stat epilettiku (0.3 %), edima fis-sinsla tad-dahar u ICANS.



## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda *data* dwar is-sinjali ta' doża eċċessiva b'Yescarta.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX70

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Yescarta, prodott ta' immunoterapija taċ-ċelluli T awtologi mmanifatturati, jeħel maċ-ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD19 u ċelluli B normali. Wara li ċ-ċellula T CAR anti-CD19 teħel maċ-ċelluli fil-mira li jesprimu CD19, id-dominji kostimulanti CD28 u CD3-zeta jattivaw kaskati ta' sinjalar downstream li jwasslu għal attivazzjoni taċ-ċelluli T, proliferazzjoni, kisba ta' funzjonijiet ta' effettur, u sekrezzjoni taċ-ċitokini u l-kimokini infjammatorji. Din is-sekwenza ta' avvenimenti twassal għal apoptożi u nekrozi taċ-ċelluli fil-mira li jesprimu CD19.

#### Effetti farmakodinamiċi

Wara infużjoni ta' Yescarta, ġew evalwati r-risponsi farmakodinamiċi bil-kejl taż-żieda temporanja ta' ċitokini, kimokini, u molekuli oħrajn fid-demem fuq intervall ta' 4 ġimgħat. Il-livelli ta' ċitokini u kimokini bħal IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , u IL2R $\alpha$  ġew analizzati. Ġiet osservata żieda massima fl-ewwel 14-il jum wara l-infużjoni, u l-livelli ġeneralment reġġhu lura għal-linja bażi fi żmien 28 jum.

Analizi mwettqa biex jiġu identifikati assoċjazzjonijiet bejn il-livelli ta' ċitokina u l-inċidenza ta' CRS jew avvenimenti newroloġiċi wrew li livelli oġħla ta' wara l-infużjoni (massimu u AUC wara xahar) ta' analiti immunomodulatorji u proinfjammatorji multipli ġew assoċjati ma' reazzjonijiet avversi newroloġiċi ta' Grad 3 jew oġħla u CRS ta' Grad 3 jew oġħla f'ZUMA-1, ZUMA-7 u ZUMA-5.

Minħabba l-effett fuq il-mira, mhux fuq it-tumur ta' Yescarta, huwa mistenni perjodu ta' aplasija taċ-ċellula B wara t-trattament. Fost 73 pazjent f'ZUMA-1 b'kampjuni li setgħu jiġu evalwati fil-linja bażi, 40 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati; l-aplasija taċ-ċellula B osservata fil-maġġoranza tal-pazjenti fil-linja bażi kienet attribwita għal terapiji preċedenti. Wara t-trattament b'Yescarta, il-proporzjon ta' pazjenti b'ċelluli B li setgħu jiġu osservati naqas: 20 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 3, u 22 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 6. Il-bidu tal-irkupru taċ-ċelluli B kien innotat l-ewwel f'Xahar 9, meta 56 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati. Din ix-xejra ta' rkupru taċ-ċelluli B komplet maż-żmien, peress li 64 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 18, u 77 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 24. Fost il-141 pazjent f'ZUMA-7 b'kampjuni li setgħu jiġu evalwati fil-linja bażi, 57 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati. Wara t-trattament b'Yescarta, il-proporzjon ta' pazjenti b'ċelluli B li setgħu jiġu osservati naqas: 38 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 3, u 41 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 6. Il-bidu tal-irkupru taċ-ċelluli B kien evidenti f'Xahar 9, meta 58 % kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati. Din ix-xejra ta' rkupru taċ-ċelluli B komplet maż-żmien, peress li 64 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 18 u 84 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setgħu jiġu osservati f'Xahar 24. Fost 113-il pazjent b'FL

b'kampjuni li setghu jigu evalwati fil-linja bazi f'ZUMA-5, 75 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setghu jigu osservati. Wara t-trattament b'Yescarta, il-proporzjon ta' pazjenti b'ċelluli B li setghu jigu osservati naqas: 40 % tal-pazjenti kellhom ċelluli B li setghu jigu osservati f'Xahar 3. Maż-żmien kien osservat irkupru taċ-ċelluli B, b'61 % tal-pazjenti b'ċelluli B li setghu jigu osservati f'Xahar 24. Il-pazjenti ma kinux meħtieġa li jigu segwiti wara li kellhom progressjoni; għalhekk, il-maġġoranza tal-pazjenti b'kampjuni li setghu jigu evalwati kienu pazjenti li kellhom rispons.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*DLBCL, PMBCL u DLBCL li rkadew jew rezistenti li jirriżultaw minn limfoma follikulari wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika (ZUMA-1)*

Total ta' 108 pazjenti ġew ittrattati b'Yescarta fi studju b'fergħa waħda, multicentriku, open-label ta' fażi 1/2 f'pazjenti b'NHL taċ-ċellula B aggressiva r/r. L-effikaċja ġiet ibbażata fuq 101 pazjent f'fażi 2, inkluża DLBCL ikkonfermata istoloġikament (N = 77), PMBCL (N = 8), jew DLBCL li tirriżulta minn limfoma follikulari, (N = 16) abbażi tal-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2008. DLBCL f'ZUMA-1 inkludiet pazjenti b'DLBCL NOS, sottotipi ta' DLBCL oħra, u HGBL abbażi tal-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2016. Sebgha u erbghin pazjent setghu jigu evalwati għall-istat ta' MYC, BCL-2, u BCL-6. Tletin instabu li kellhom DLBCL b'espressjoni doppja (espressjoni żejda kemm ta' MYC kif ukoll tal-proteina BCL-2); 5 nstabu li kellhom HGBL b'arrangament mill-gdid tal-ġeni MYC, BCL-2 jew BCL-6 (hit doppja u tripla); u 2 instabu li kellhom HGBL li ma ġietx speċifikata b'xi mod ieħor. Sitta u sittin pazjent setghu jigu evalwati għal klassifikazzjonijiet ta' ċellula ta' oriġini (tip ta' ċellula B taċ-ċentru ġerminali [GCB - germinal center B-cell] jew tip ta' ċellula B attivata [ABC- activated B-cell]). Minn dawn, 49 pazjent kellhom tip GCB u 17-il pazjent kellhom tip ABC.

Il-pazjenti eliġibbli kellhom  $\geq 18$ -il sena b'mard rezistenti ddefinit bħala mard progressiv (PD - progressive disease) jew mard stabbli (SD - stable disease) bħala l-aħjar rispons għall-aħjar għażla ta' terapija, jew progressjoni tal-marda fi 12-il xahar wara trapjant ta' ċelluli staminali awtologi (ASCT - autologous stem cell transplant). Pazjenti li kienu rezistenti għal kimoterapija jew li rkadew wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika kienu ġeneralment ineliġibbli għal trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici. Il-pazjenti jridu jkunu rċevew mill-inqas terapija minn qabel b'antikorpi anti-CD20 u kors li jkun fih anthracycline. Pazjenti b'limfoma tas-CNS, b'passat ta' trapjant ta' ċelluli staminali (SCT - stem cell transplantation) alloġeniċi jew CAR anti-CD19 jew terapija oħra taċ-ċelluli T ġenetikament modifikati fil-passat ġew esklużi. Pazjenti b'passat ta' disturbi fis-CNS (bħal aċċessjonijiet jew iskemja ċerebrovaskulari), porzjon imbuttat 'il barra mill-qalb ta' inqas minn 50 % jew saturazzjoni tal-ossigenu tal-arja ambjentali ta' inqas minn 92 %, jew marda awtoimmuni li teħtieġ immunosoppressjoni sistemika kienu ineliġibbli. It-tul medjan ta' segwitu kien ta' 63.1 xahar (għadu għaddej). Sommarju tad-demografika tal-pazjenti huwa pprovdut fit-Tabella 4.

**Tabella 4: Sommarju tad-demografika għal ZUMA-1 ta' fażi 2 (analizi ta' 12-il xahar)**

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (ITT) Koorti 1 + 2 (N = 111)	Ittrattati kollha (mITT) Koorti 1 + 2 (N = 101)
<i>Età (snin)</i>		
Medjan (minimu, massimu)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
$\geq 65$	23 %	24 %
Sess maskili	69 %	67 %
<i>Razza</i>		
Bajda	85 %	86 %
Asjatika	4 %	3 %
Sewda	4 %	4 %
<i>Stat ta' ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Numru medjan ta' terapiji minn qabel (minimu, massimu)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pazjenti b'marda rezistenti għal $\geq 2$ għażliet ta' terapija minn qabel	77 %	76 %

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (ITT) Koorti 1 + 2 (N = 111)	Ittrattati kollha (mITT) Koorti 1 + 2 (N = 101)
Pazjenti li rkadew fi żmien sena ta' ASCT	20 %	21 %
Pazjenti b'Indiċi Pronostiku Internazzjonali 3/4	46 %	46 %
Pazjenti b'marda ta' stadju III/IV	85 %	85 %

Yescarta ngħata bhala infużjoni waħda f' doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg wara kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ta'  $500 \text{ mg/m}^2$  cyclophosphamide ġol-vini u  $30 \text{ mg/m}^2$  fludarabine ġol-vini fil-hames, ir-raba', u t-tielet jum qabel Yescarta. Kimoterapija tranżitorja bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ma kinitx permessa. Il-pazjenti kollha ddahhlu l-isptar għal osservazzjoni għal minimu ta' 7 ijiem wara l-infużjoni ta' Yescarta.

Mill-111-il pazjent li għaddew minn lewkaferezi, 101 irċevew Yescarta. Disa' pazjenti ma ġewx ittrattati, prinċipalment minħabba mard progressiv jew avvenimenti avversi serji wara r-reġistrazzjoni u qabel l-għoti ta' ċelluli. Wieħed mill-111-il pazjent ma rċevix il-prodott minħabba falliment fil-manifattura. Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-għoti tal-prodott kien ta' 17-il jum (firxa: 14 sa 51 jum), u ż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni kien ta' 24 jum (firxa: 16 sa 73 jum). Id-doża medjana kienet ta'  $2.0 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg. ITT ġiet iddefinita bhala l-pazjenti kollha li għaddew minn lewkaferezi; mITT ġiet iddefinita bhala l-pazjenti kollha li rċevew Yescarta.

L-iskop finali primarju kien rata ta' rispons oġġettiv (ORR - objective response rate). L-iskopijiet finali sekondarji inkludew tul tar-rispons (DOR - duration of response), sopravivenza globali (OS - overall survival), u severità tal-avvenimenti avversi. L-ORR kienet speċifikata minn qabel li trid tigi ttestjata fl-ewwel 92 pazjent ittrattati u kienet oġhla b'mod sinifikanti mir-rata speċifikata minn qabel ta' 20 % ( $P < 0.0001$ ).

Fl-analiżi primarja, ibbażata fuq il-popolazzjoni mITT (segwitu minimu ta' 6 xhur) l-ORR kienet ta' 72 % u r-rata ta' rispons totali (CR - complete response) kienet ta' 51 %, kif iddeterminat minn kumitat ta' analiżi indipendenti. Fl-analiżi ta' segwitu ta' 12-il xahar (Tabella 5), l-ORR kienet ta' 72 % u r-rata ta' CR kienet ta' 51 %. Iż-żmien medjan sar-rispons kien ta' xahar (firxa: 0.8 sa 6.3 xhur). Id-DOR kien itwal f'pazjenti li kisbu CR, meta mqabbla ma' pazjenti bl-aħjar rispons ta' rispons parzjali (PR - partial response). Mit-52 pazjent li kisbu CR, 7 pazjenti kellhom SD u 9 kellhom PR fil-valutazzjoni inizjali tagħhom tat-tumur u qalbu għal CR anki sa 6.5 xhur wara. Ir-riżultati tal-ORR fi ħdan PMBCL u DLBCL li tirriżulta minn limfoma follikulari t-tnejn kienu 88 %. Ir-rati ta' CR kienu 75 % u 56 %, rispettivament. Mill-111-il pazjent fil-popolazzjoni ITT, l-ORR kienet ta' 66 % u s-CR kien ta' 47 %. Riżultati oħrajn kienu konsistenti ma' dawk tal-popolazzjoni ta' mITT.

Fl-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, ibbażata fuq il-popolazzjoni mITT (riżultati minn kumitat ta' analiżi indipendenti), ir-rata ta' ORR u ta' CR kienu 74 % u 54 %, rispettivament. Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 1.0 xhur (firxa: 0.8 sa 12.2 xhur). Id-DOR kien itwal f'pazjenti li kisbu CR imqabbel ma' pazjenti bl-aħjar rispons ta' PR (Tabella 5). Mill-55 pazjent li kisbu CR, 7 pazjenti kellhom SD u 10 kellhom PR fil-valutazzjoni inizjali tat-tumur tagħhom u qalbu għal CR tard sa 12-il xahar wara l-infużjoni ta' Yescarta. It-tul medjan tar-rispons u l-OS medjana ma kinux intlahqu (Tabella 5). F'analizi ta' 36 xahar (medjan ta' segwitu tal-istudju ta' 39.1 xahar), l-OS medjana kienet ta' 25.8 xhur b'47 pazjent (47 %\*) li kienu għadhom ħajjin. F'analizi ta' 48 xahar (medjan ta' segwitu tal-istudju ta' 51.1 xahar), l-OS medjana kienet ta' 25.8 xhur bi 43 pazjent (44 %\*) li kienu għadhom ħajjin. F'analizi ta' 60 xahar (medjan ta' segwitu tal-istudju ta' 63.1 xahar), is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 25.8 xhur bi 42 pazjent (43 %\*) li kienu għadhom ħajjin.

\*L-istimi Kaplan-Meier tar-rati ta' OS ta' 3 snin, 4 snin u 5 snin kienu ta' 47 %, 44 % u 43 % rispettivament.

Fil-parti ta' fażi 1 ta' ZUMA-1, ġew ittrattati 7 pazjenti. Hames pazjenti rrispondew, li jinkludu 4 CRs. Fl-analiżi ta' segwitu ta' 12-il xahar, 3 pazjenti baqgħu f'CR 24 xahar wara l-infużjoni ta' Yescarta. Fl-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, dawn it-3 pazjenti baqgħu f'CR wara 30 sa 35 xahar wara l-infużjoni ta' Yescarta.

**Tabella 5. Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja għall-fażi 2 ta' ZUMA-1**

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (ITT) Koorti 1 + 2 (N = 111)		Itrattati kollha (mITT) Koorti 1 + 2 (N = 101)	
	Analizi ta' 12-il xahar	Analizi ta' 24 xahar	Analizi ta' 12-il xahar	Analizi ta' 24 xahar
ORR (%) [CI ta' 95 %]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Tul tar-Rispons <sup>a</sup> , medjan (firxa) f'xhur	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)	14.0 (0.0, 17.3)	NE (0.0, 29.5)
Tul tar-rispons <sup>a</sup> , CR, medjan (firxa) f'xhur	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)	NE (0.4, 17.3)	NE (0.4, 29.5)
Sopravivenza Globali, medjan (xhur) [CI ta' 95 %]	17.4 (11.6, NE)	17.4 (11.6, NE)	NE (12.8, NE)	NE (12.8, NE)
OS ta' 6 xhur (%) [CI ta' 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 ta' 9 xhur (%) [CI ta' 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 ta' 12-il xahar (%) [CI ta' 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)
OS ta' 24 xahar (%) [CI ta' 95 %]	Mhux applikabbli	47.7 (38.2, 56.7)	Mhux applikabbli	50.5 (40.4, 59.7)

NE= Ma jistax jiġi stmat (Not estimable) (ma ntlahaqx)

a It-tul ta' żmien tar-rispons ġie ċensurat fiż-żmien tal-SCT għal pazjenti li rċevew SCT waqt f'rispons.

Nota: L-analizi ta' 12-il xahar kellha medjan ta' segwitu ta' 15.1 xhur. L-analizi ta' 24 xahar kellha medjan ta' segwitu ta' 27.1 xhur. Is-sopravivenza globali hija relatata maż-żmien mid-data tal-lewkaferezi (ITT) jew l-infużjoni ta' Yescarta (mITT) sal-mewt minn kwalunkwe kawża.

### SCHOLAR-1

Twettqet analiżi miġbura, fil-livell tal-pazjent u retrospettiva tar-rizultati f' NHL aggressiva reżistenti (N = 636) (Crump et al., 2017) biex tipprovdni konferma tar-rata ta' rispons ta' kontroll speċifikata minn qabel ta' 20 % u l-kuntest storiku għall-interpretazzjoni tar-rizultati ta' ZUMA-1. Din l-analiżi inkludiet pazjenti li ma rrispondewx (SD jew PD) sal-ahħar għażla ta' terapija tagħhom jew li kienu rkadew fi żmien 12-il xahar wara ASCT. Ġew evalwati r-rispons u s-sopravivenza wara trattament bit-terapija tal-kura standard disponibbli. L-ORR kienet ta' 26 % [CI ta' 95 % (21, 31)] u r-rata ta' CR kienet ta' 7 % [CI ta' 95 % (3, 15)], b'OS medjana ta' 6.3 xhur.

### DLBCL u HGBL li jirkadu fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta' kimoimmunoterapija tal-ewwel għażla jew huma reżistenti għaliha (ZUMA-7)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Yescarta f'pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbira r/r (LBCL) intwerew fi studju multiċentriku, open-label tal-Fażi 3 li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (ZUMA-7). Il-pazjenti rreġistrati kienu ddiġanjostikati b'mod predominanti bis-sottotipi tal-marda DLBCL u HGBL abbażi tal-klassifikazzjoni tal-WHO tal-2016 u l-pazjenti kollha kienu rċevew rituximab u kimoterapija bbażata fuq anthracycline tal-ewwel għażla. B'kollox, 359 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu infużjoni waħda ta' Yescarta jew biex jirċievu SOCT (definita bħala 2 jew 3 ċikli ta' kimoimmunoterapija standard [R-ICE, R-DHAP jew R-DHAX, R-ESHAP, jew R-GDP] segwita minn terapija ta' doża għolja [HDT, high-dose therapy] u ASCT f'dawk b'rispons għall-marda). L-għażla każwali ġiet stratifikata mir-rispons għat-terapija tal-ewwel għażla (primarja reżistenti, kontra rikaduta ≤ 6 xhur wara t-terapija tal-ewwel għażla kontra rikaduta > 6 u ≤ 12-il xahar ta' terapija tal-ewwel għażla) u l-Indiċi Pronjostiku Internazzjonali (IPI, International Prognostic Index) aġġustat skont l-età tat-tieni għażla (0 sa 1 kontra 2 sa 3) kif ievalutat waqt l-eżaminazzjoni. L-istudju eskluđa HSCT preċedenti, ċelluli malinni fil-fluwidu ċerebrospinali li setgħu jiġu osservati jew metastasi fil-moħħ, status tal-prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG) ta' 2 jew aktar, u kwalunkwe storja ta' limfoma tas-sistema nervuża ċentrali. Pazjenti b'infjezzjonijiet attivi jew serji kienu esklużi, madankollu, pazjenti b'infjezzjoni sempliċi fil-passaġġ tal-awrina u faringite batterika mhux ikkumplikata kienu permessi jekk irrispondew għat-trattament attiv.

Wara kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, Yescarta ngħata bħala infużjoni waħda ġol-vini f' doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg (doża massima:  $2 \times 10^8$  ċelluli). Il-kors li jnaqqas il-limfoċiti kkonsista f' cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini u fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini, it-tnejn mogħtija fil-hames, ir-raba' u t-tielet jum qabel Yescarta. Terapija tranzitorja li ma timmodifikax il-marda limitata għal kortikosteroidi, tista' tingħata bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti għal pazjenti b'piż tal-mard għoli waqt l-eżaminazzjoni.

Fil-popolazzjoni totali tal-istudju, l-età medjana kienet ta' 59 sena (firxa: 21 sa 81 sena); 66 % kienu rġiel, u 83 % kienu bojod. Erbġha u sebġhin fil-mija tal-pazjenti kellhom LBCL primarja rezistenti u 26 % tal-pazjenti kienu rkadew fi żmien 12-il xahar mit-terapija tal-ewwel għażla. Il-pazjenti kellhom punteġġ tal-IPI aġġustat skont l-età tat-tieni għażla ta' 0-1 (55 %) jew 2-3 (45 %) u status tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 (54 %) jew 1 (46 %). It-tul ta' żmien medjan tal-istudju kien ta' 24.9 xhur.

Pazjenti fil-fergħat ta' Yescarta u ta' SOCT kienu kkategorizzati bħala DLBCL NOS/mingħajr aktar klassifikazzjoni possibbli (126 pazjent u 120 pazjent, rispettivament); DLBCL li tirriżulta minn limfoma follikulari (19-il pazjent u 27 pazjent, rispettivament); HGBL b'arrangamenti mill-ġdid ta' *MYC*, *BCL2* u/jew *BCL6* (hit doppja u tripla) (31 pazjent u 25 pazjent, rispettivament) jew HGBL NOS, (pazjent wiehed fil-fergħa ta' SOCT); il-bqija tal-individwi ġew kategorizzati bħala mhux ikkonfermat, nieqes, jew kategorija oħra.

Mill-180 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu Yescarta, 178 għaddew minn lewkaferezi u 170 ġew ittrattati b'Yescarta. Mill-pazjenti ttrattati, 60 (33 %) rċevew terapija tranzitorja b'kortikosteroidi. Ma kien hemm l-ebda falliment tal-manifattura. Tmien pazjenti (4 %) ma ġewx ittrattati wara lewkaferezi, primarjament minħabba mard progressiv, avvenimenti avversi serji jew mewt. Iż-żmien medjan minn lewkaferezi għar-rilaxx tal-prodott kien ta' 13-il jum (firxa: 10 sa 24 jum), u minn lewkaferezi għall-infużjoni ta' Yescarta kien ta' 26 jum (firxa: 16 sa 52 jum). Id-doża medjana kienet  $2.0 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19 għal kull kg. Il-170 pazjent kollha li rċevew Yescarta ġew immonitorjati f' faċilità tal-kura tas-saħħa għal minimu ta' 7 ijiem. Mill-179 pazjent magħżula b'mod każwali biex jirċievu SOCT, 36 % rċevew HDT-ASCT u 56 % tal-pazjenti rċevew immunoterapija ċellulari wara l-ebda rispons għal jew wara rikaduta wara l-għażla każwali għal SOCT.

Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival) kif iddeterminat minn rieżami ċentrali blinded. Is-sommarju tar-riżultati tal-effikaċja fil-popolazzjoni totali jintwera fit-Tabella 6 u l-kurva Kaplan-Meier għal EFS tintwera fil-Figura 1. L-EFS ta' 24 xahar kienet 40.5 % [CI ta' 95 %: 33.2, 47.7] fil-fergħa ta' Yescarta u 16.3 % [CI ta' 95 %: 11.1, 22.2] fil-fergħa ta' SOCT. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) medjana fil-fergħa ta' Yescarta kienet ta' 14.7 xhur (CI ta' 95 %: 5.4, NE) meta mqabbla ma' 3.7 xhur (CI ta' 95 %: 2.9, 5.3) fil-fergħa ta' SOCT (HR: 0.490 [CI ta' 95 %: 0.368, 0.652]). Ġiet osservata effikaċja konsistenti tul is-sottogruppi magħżula inkluż rispons għal terapija tal-ewwel għażla, punteġġ IPI aġġustat skont l-età tat-tieni għażla, l-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG, l-età, l-istatus ta' limfoma b'espressjoni doppja u s-sottotip tal-marda HGBL. F'analizi interim speċifikata minn qabel waqt l-analizi primarja ta' EFS, id-*data* ta' sopravivenza globali ma kinitx matura. Fost il-pazjenti b'HGBL għal kull laboratorju ċentrali, Yescarta wriet titjib fl-EFS meta mqabbla ma' SOCT (HR: 0.285 [CI ta' 95 %: 0.137, 0.594]). L-ORR kienet ta' 81 % (CI ta' 95 %: 62.5 %, 92.5 %) u r-rata CR kienet ta' 68 % (CI ta' 95 %: 48.6 %, 83.3 %) f'pazjenti ttrattati b'Yescarta meta mqabbla ma' 42 % (CI ta' 95 %: 23.4 %, 63.1 %) u 23 % (CI ta' 95 %: 9.0 %, 43.6 %) rispettivament fil-fergħa ta' SOCT.

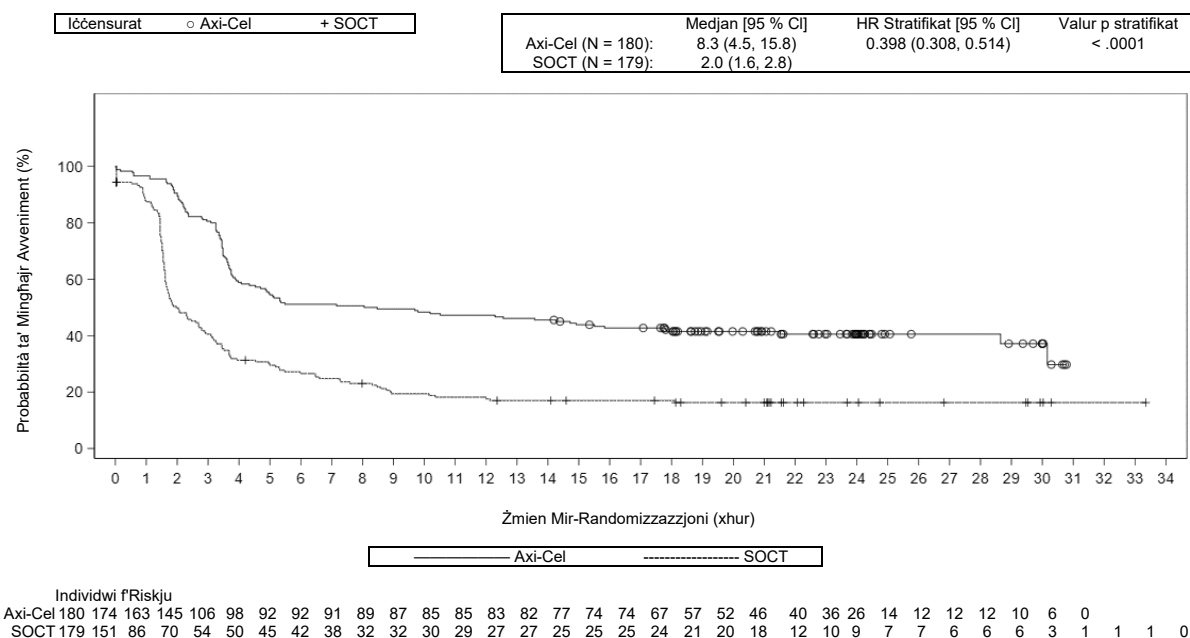
**Tabella 6. Sommarju tar-Rizultati tal-Effikaċja ghal ZUMA-7 (Analizi Primarja)**

	<b>Yescarta N = 180</b>	<b>Terapija Standard ta' Kura N = 179</b>
<b>Sopravivenza Minghajr Avveniment</b>		
Għadd ta' avvenimenti (%)	108 (60)	144 (80)
Medjan, xhur [CI ta' 95 %] <sup>a</sup>	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6, 2.8]
Proporzjon ta' periklu stratifikat [CI ta' 95 %]	0.398 [0.308, 0.514]	
Valur p log-rank stratifikat	<0.0001	
<b>Rata ta' Rispons Ogġettiv (%) [CI ta' 95 %]</b>	83 [77.1, 88.5]	50 [42.7, 57.8]
Proporzjon tal-probabbiltà [CI ta' 95 %]	5.31 [3.08, 8.90]	
Valur p tat-test CMH stratifikat	<0.0001	
Rata ta' Rispons Kompleta (%)	65 [57.6, 71.9]	32 [25.6, 39.8]
Rata ta' Rispons Parzjali (%)	18 [13.0, 24.8]	18 [12.6, 24.3]

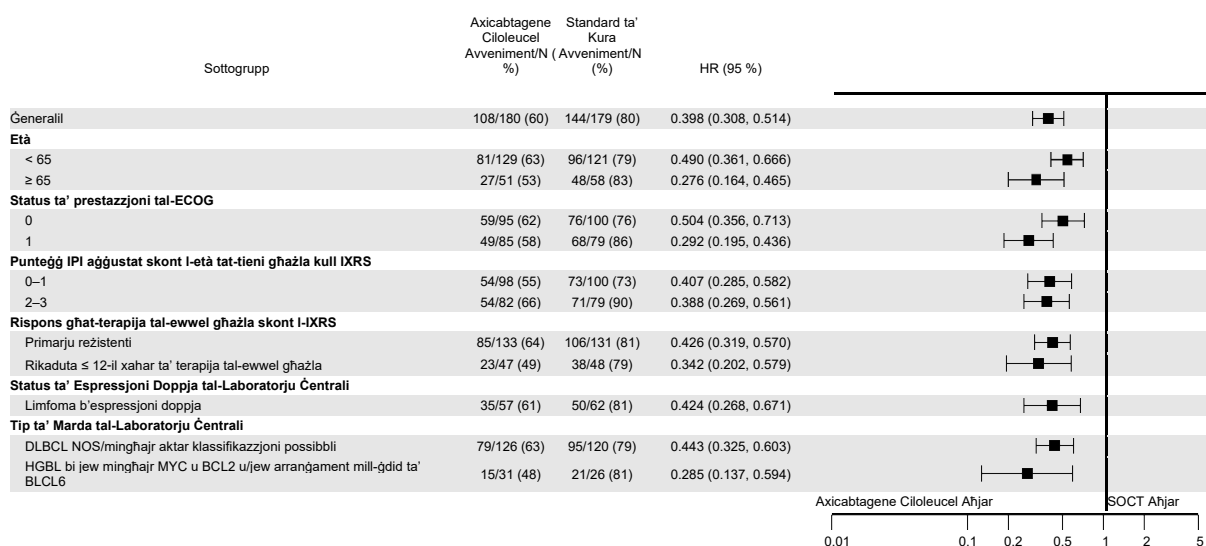
CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); NE, not estimable (ma jistax jiġi stmat); CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Metodu Kaplan-Meier.

**Figura 1. Plott Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Avveniment f'ZUMA-7**



**Figura 2. Plott Forestali ta' Sopravivenza Minghajn Avveniment f'Sottogruppi Magħzula f'ZUMA-7**



CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); IXRS, sistema interattiva ta' rispons bil-vuċi/web.

It-tip ta' marda skont il-laboratorju ċentrali ġie kkonfermat f'303 mit-359 pazjent, il-bqija tal-pazjenti ġew kategorizzati mil-laboratorju ċentrali bhala mhux ikkonfermat, nieqes jew kategorija oħra.

*FL li rkadiet jew rezistenti wara tliet għażliet jew aktar ta' terapija sistemika (ZUMA-5)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Yescarta f'pazjenti adulti b'FL, ġew evalwati fi studju ta' fażi 2 bi grupp wiehed, open-label, multiċentriku f'pazjenti b'FL r/r abbażi tal-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2016.

Il-pazjenti eliġibbli kellhom ≥ 18-il sena b'marda rezistenti wara 2 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel. Terapija minn qabel trid tkun inkludiet antikorp monoklonali kontra CD20 flimkien ma' sustanza alkilanti (sustanza waħda ta' antikorp kontra CD20 ma kinitx tgħodd bhala għażla ta' terapija għall-eliġibilità). Pazjenti b'marda stabbli (SD - stable disease) (minghajn rikaduta) għal > sena mit-tlestija tal-aħħar terapija ma kinux ikkunsidrati eliġibbli. Pazjenti b'limfoma tas-CNS, b'passat ta' trapjant ta' ċelluli staminali (SCT - stem cell transplantation) alloġeniċi jew CAR anti-CD19 jew terapija oħra taċ-ċelluli T ġenetikament modifikati fil-passat ġew esklużi. Pazjenti b'passat ta' disturbi fis-CNS (bħal aċċessjonijiet jew iskemija ċerebrovaskulari), porzjon imbttat 'il barra mill-ventriklju tax-xellug ta' inqas minn 50 % jew saturazzjoni tal-ossigenu tal-arja ambjentali ta' inqas minn 92 %, jew marda awtoimmuni li tehtieġ immunosoppressjoni sistemika kienu ineliġibbli. L-istudju eskluda pazjenti b'infezzjonijiet attivi jew serji u pazjenti b'FL ta' Grad 3b. It-tul reali ta' segwitu kien ta' 25.9 xhur (firxa: 0.3 sa 44.3 xhur, għadu għaddej). Sommarju tad-demografika tal-pazjenti huwa pprovdut f'Tabella 7.

Fiz-żmien tal-analiżi primarja, kienu rreġistrati total ta' 122 pazjent b'FL (jiġifieri *lewkaferazzati*), inklużi 75 pazjent li kienu rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel. Fil-perjodu bejn id-data meta waqfet tingabar id-data tal-analiżi primarja u id-data meta waqfet tingabar id-data tal-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, l-ebda pazjent ieħor b'FL ma kien irreġistrat jew ittrattat b'Yescarta.

**Tabella 7: Sommarju tad-demografika għall-pazjenti b'FL f'ZUMA-5 (analizi ta' 24 xahar)**

Kategorija	Lewkaferazzati kollha (N = 122)	Lewkaferazzati kollha b'≥ 3 għażliet ta' terapija (N = 75*)
<i>Età (snin)</i>		
Medjan (minimu, massimu)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Sess maskili	60 %	63 %
<i>Razza</i>		
Bajda	93 %	93 %

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (N = 122)	Lewkaferezzati kollha b'≥ 3 għażliet ta' terapija (N = 75*)
Asjatika	2 %	4 %
Sewda	2 %	1 %
<i>Stat ta' ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Piż għoli tat-tumur kif definit mill-kriterji ta' GELF	52 %	57 %
Numru medjan ta' terapiji minn qabel (minimu, massimu)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pazjenti b'marda rezistenti għal ≥ 2 għażliet ta' terapija minn qabel	30 %	24 %
Pazjenti b'marda ta' stadju III/IV	86 %	86 %
Pazjenti li rċevew trapjant ta' ċelluli staminali awtologi minn qabel	25 %	29 %
Inibitur ta' PI3K minn qabel	26 %	40 %
Żmien sa rikaduta mill-ewwel terapija kombinata ta' kimoterapija kontra CD20 < 24 xahar	54 %	51 %

\* Il-pazjenti kollha b'dijanjosi kkonfermata lokalmment, inklużi 60 pazjent b'dijanjosi kkonfermata b'mod ċentrali. Numru ta' pazjenti lewkaferezzati (n = 75) u ttrattati (n = 73).

Yescarta ngħata bħala infużjoni waħda fil-vini b'doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19/kg wara kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti ta' 500 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide ġol-vini u 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabine ġol-vini, it-tnejn mogħtija fil-ħames, ir-raba', u t-tielet jum qabel Yescarta. Il-pazjenti kollha ddaħħlu l-isptar għal osservazzjoni għal minimu ta' 7 ijiem wara l-infużjoni ta' Yescarta. L-għoti u l-monitoraġġ ta' Yescarta huma konsistenti bejn ZUMA-5 u ZUMA-1.

L-analiżi primarja saret, meta mill-inqas 80 pazjent b'FL irregistrati b'mod konsekuttiv kellhom segwitu minimu ta' 12-il xahar mill-ewwel valutazzjoni tar-rispons. Il-punt finali primarju kien l-ORR. Il-punti finali sekondarji kienu jinkludu r-rata ta' CR, ORR u CR f'pazjenti li rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel, DOR, OS u PFS u incidenza ta' avvenimenti avversi. Tlieta minn 122 pazjent b'FL irregistrati fiż-żmien tal-analiżi primarja ma ġewx ittrattati, primarjament minħabba ineligibilità, kellhom CR qabel it-ttrattament jew mietu qabel it-ttrattament.

Saret analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, meta mill-inqas 80 pazjent b'FL kellhom segwitu minimu ta' 24 xahar wara l-infużjoni.

Mill-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar, l-ebda pazjent addizzjonali ma għadda minn lewkaferezi jew ġie ttrattat b'Yescarta. Ma seħħ l-ebda falliment tal-manifattura. Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sar-rilaxx tal-prodott biex ikun jista' jinbiegħ kien ta' 12-il jum (firxa: 10 sa 37 jum), mil-lewkaferezi sal-kunsinna tal-prodott kien ta' 17-il jum (firxa: 13 sa 72 jum) u mil-lewkaferezi sal-infużjoni ta' Yescarta kien ta' 27 jum (firxa: 19 sa 330 jum). Id-doża medjana kienet ta'  $2.0 \times 10^6$  ċelluli T CAR anti-CD19/kg.

Fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data* tal-analiżi primarja, ġew irregistrati 122 pazjent b'FL. Fost il-75 pazjent b'FL irregistrati li kienu rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel, l-ORR kienet ta' 91 % u r-rata ta' CR kienet ta' 77 %.

L-analiżi ta' segwitu ta' 24 xahar twettqet fuq il-122 pazjent b'FL irregistrati, u 119 minn dawn il-pazjenti ġew ittrattati b'Yescarta. Fost il-122 pazjent b'FL irregistrati, 75 kienu rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel, li wasslu għal ORR ta' 91 % u rata ta' CR ta' 77 %. Iż-żmien medjan sar-rispons kien ta' xahar (firxa: 0.8 sa 3.1 xahar), id-DOR medjan kien ta' 38.6 xhur u l-proporzjon ta' dawk li rrispondew li baqgħu b'rispons kien ta' 62 % fix-Xahar 24. Disgħa u għoxrin minn 75 pazjent b'FL li kienu rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel inizjalment kisbu PR, li 19 minnhom aktar tard kisbu CR. L-analiżi tas-sottogrupp inkludiet ORR f'pazjenti li kienu rezistenti (88 %), punteġġ FLIPI ≥ 3 (94 %), piż għoli tat-tumur (91 %), progressjoni tal-marda fi żmien 24 xahar mill-ewwel immunoterapija (89 %) u ttrattament minn qabel b'inibitur ta' PI3K (90 %). Ir-



riżultati ewlenin tal-effikaċja għal pazjenti b'FL bi 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8.

**Tabella 8. Sommarju tar-Riżultati tal-Effikaċja għall-pazjenti kollha b'FL irreġistrati f'ZUMA-5 bi 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel (analizi ta' 24 xahar)**

Kategorija	Lewkaferezzati kollha (ITT) N = 75*
ORR <sup>a</sup> , (%) [CI ta' 95 %]	91 % (82, 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Tul tar-Rispons <sup>b</sup> , medjan f'xhur [CI ta' 95 %] (firxa)	38.6 (24.7, NE) (0.0, 38.6)
Rispons Li Għadu Għaddej (n)	42
Rata ta' Remissjoni Li Għadha Għaddejja <sup>b</sup> % [CI ta' 95 %]	
12-il Xahar	79.5 (67.2, 87.6)
18-il Xahar	75.5 (62.5, 84.6)
24 Xahar	67.6 (52.7, 78.7)

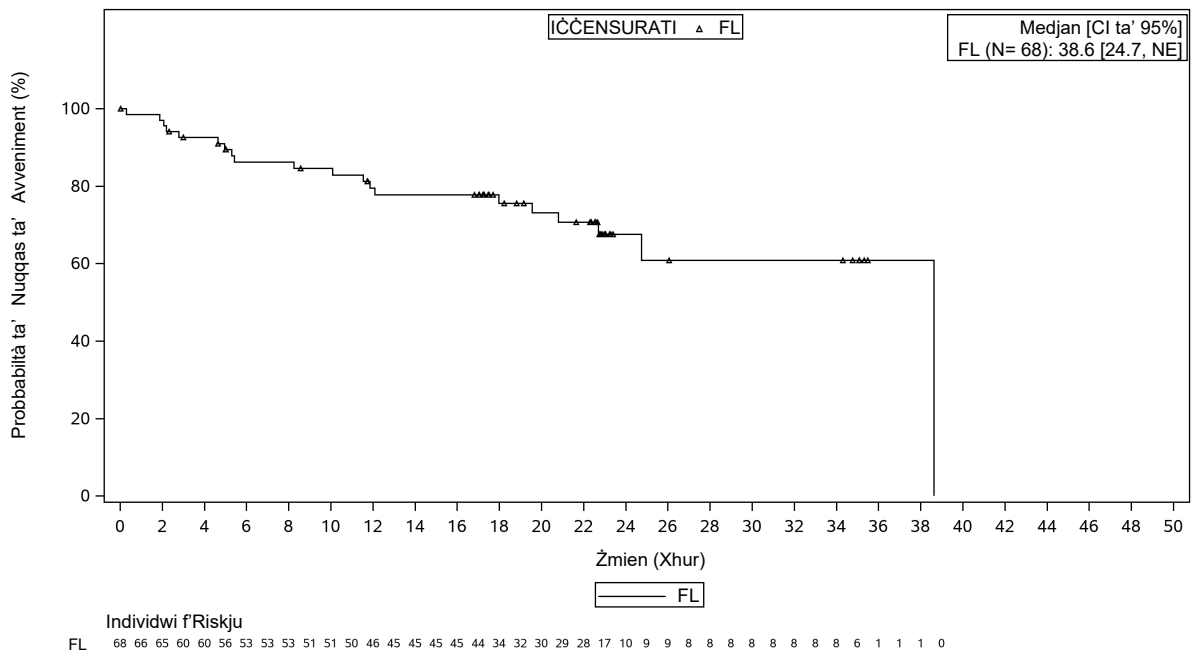
CI, confidence interval (intervall ta' kunfidenza); NE, not estimable (ma jistax jiġi stmat); ORR, objective response (rispons oġġettiv); CR, complete response (rispons shih); PR, partial response (rispons parzjali).

a. Skont l-International Working Group Lugano Classification (Cheson 2014), kif stmat mill-Kumitat Indipendenti ta' Analizi tar-Radjologija (Independent Radiology Review Committee).

b. Imkejla mid-data tal-ewwel rispons oġġettiv sad-data ta' progressjoni jew mewt.

\* Il-pazjenti kollha b'dijanjsi kkonfermata lokalment, inklużi 60 pazjent b'dijanjsi kkonfermata b'mod ċentrali. Numru ta' pazjenti lewkaferezzati (n = 75) u trattati (n = 73).

**Figura 3 DOR skont Kaplan Meier fil-grupp lewkaferezzati kollha, pazjenti b'rispons oġġettiv (pazjenti b'FL bi 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel, analizi ta' 24 xahar, kumitat ta' analizi indipendenti)**



## Popolazzjoni Pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Yescarta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' neoplażmi maturi taċ-ċelluli B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Yescarta jikkonsisti minn ċelluli T awtologi tal-bniedem. Il-prodotti metabolici antiċipati huma prodotti tipiċi ta' degradazzjoni ċellulari li jirriżultaw minn mekkanizmi normali ta' tneħħija ċellulari. Għalhekk, iċ-ċelluli T CAR infużi huma mistennija li jitneħħew maż-żmien.

### Kinetika ċellulari

Wara l-infużjoni ta' Yescarta, iċ-ċelluli T CAR anti-CD19 urew espansjoni rapida inizjali segwita minn tnaqqis għal qrib il-livelli fil-linja bażi sa 3 xhur. Il-livelli massimi ta' ċelluli T CAR anti-CD19 seħħew fl-ewwel 7 sa 14-il jum wara l-jum tal-infużjoni ta' Yescarta. L-età (firxa: 21 sa 80 sena) u sess ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq l-AUC u livelli massimi ta' Yescarta.

Fost pazjenti f'ZUMA-1, il-livell massimu medjan ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien ta' 38.3 ċelluli/ $\mu$ L (firxa: 0.8 sa 1513.7 ċelluli/ $\mu$ L), li tnaqqas għal medjan ta' 2.1 ċellula/ $\mu$ L fi żmien xahar (firxa: 0 sa 167.4 ċelluli/ $\mu$ L) u għal medjan ta' 0.4 ċelluli/ $\mu$ L fi żmien 3 xhur (firxa: 0 sa 28.4 ċelluli/ $\mu$ L) wara l-infużjoni ta' Yescarta. Fost pazjenti f'ZUMA-7, il-livell massimu medjan ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien ta' 25.84 ċelluli/ $\mu$ L (firxa: 0.04 sa 1173.25 ċelluli/ $\mu$ L), li tnaqqas lejn il-linja bażi f'pazjenti li setgħu jigu evalwati fi żmien 3 xhur (0.35 ċelluli/ $\mu$ L firxa: 0.00 sa 28.44 ċelluli/ $\mu$ L) iżda li kien għadu jista' jigi osservat fi 12 minn 30 pazjent li setgħu jigu evalwati sa 24 xahar wara t-trattament.

Fost pazjenti f'ZUMA-5 b'FL, il-livell massimu medjan ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien ta' 37.6 ċelluli/ $\mu$ L (firxa: 0.5 sa 1,415.4 ċelluli/ $\mu$ L). Iż-żmien medjan sal-għola livell ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien ta' 8 ijiem wara l-infużjoni (firxa: 8 sa 371 jum). Sa 3 xhur, il-livelli ta' ċelluli T CAR anti-CD19 naqsu għal livelli qrib il-linja bażi għal medjan ta' 0.3 ċelluli/ $\mu$ L (firxa: 0 sa 15.8 ċelluli/ $\mu$ L).

Fost pazjenti f'ZUMA-1, in-numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien assoċjat b'mod pożittiv ma' rispons oġġettiv (CR jew PR). Il-livell massimu medjan taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 f'pazjenti li rrispondew (N = 71) kien 216 % oġġla meta mqabbel mal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (N = 25) (43.6 ċelluli/ $\mu$ L kontra 20.2 ċelluli/ $\mu$ L). L-AUC<sub>0-28</sub> medjana f'pazjenti li rrispondew (N = 71) kienet 253 % tal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (N = 25) (562.0 jum  $\times$  ċelluli/ $\mu$ L kontra 222.0 jum  $\times$  ċelluli/ $\mu$ L).

Fost pazjenti f'ZUMA-7, in-numru ta' ċelluli T CAR anti-CD19 fid-demmm kien assoċjat b'mod pożittiv ma' rispons oġġettiv (CR jew PR). Il-livelli massimi medjani taċ-ċelluli T CAR anti-CD19 f'pazjenti li rrispondew (n = 142) kienu madwar 275 % oġġla meta mqabbla mal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (n = 20) (28.9 ċelluli/ $\mu$ L kontra 10.5 ċelluli/ $\mu$ L). L-AUC<sub>0-28</sub> medjana f'pazjenti li rrispondew (n = 142) kienet madwar 417 % oġġla meta mqabbla mal-livell korrispondenti f'pazjenti li ma rrispondewx (n = 20) (292.9 jum  $\times$  ċelluli/ $\mu$ L kontra 70.1 jum  $\times$  ċelluli/ $\mu$ L).

Fost pazjenti b'FL f'ZUMA-5, il-livelli massimi medjana ta' ċelluli T CAR anti-CD19 f'persuni b'rispons (n = 112) kontra dawk mingħajr rispons (n = 5) kienu ta' 38.0 ċellula/ $\mu$ L u 31.3 ċelluli/ $\mu$ L, rispettivament. L-AUC<sub>0-28</sub> medjana f'persuni b'rispons kontra dawk mingħajr rispons kienet ta' 454.8 ċelluli/ $\mu$ L•jiem u 247.1 ċelluli/ $\mu$ L•jiem, rispettivament.

Ma sarux studji ta' Yescarta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u tal-kliewi.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Yescarta jinkludi ċelluli T tal-bniedem immanifatturati, għalhekk m'hemm l-ebda assaġġ *in vitro*, mudell *ex vivo*, jew mudell *in vivo* rappreżentattiv li jista' jindirizza b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott tal-bniedem. Għalhekk, l-istudji tradizzjonali dwar it-tossikoloġija użati għall-iżvilupp tal-medicina ma twettqux.

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinogeniċità jew l-effett tossiku fuq il-ġeni b'Yescarta.

Ma twettaq l-ebda studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' Yescarta fuq il-fertilità, is-sistema riproduttiva, u l-iżvilupp.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS10 (fih DMSO)  
Sodium chloride  
Albumin uman

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sena.

L-istabbiltà ta' Yescarta wara li jinħall minn silġ hija sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C). Madankollu, l-infużjoni ta' Yescarta trid tinbeda fi żmien 30 minuta minn meta jinħall minn silġ u l-ħin totali tal-infużjoni ta' Yescarta ma jridx jaqbeż it-30 minuta.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-borża ta' Yescarta trid tinħażen fil-fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu ( $\leq -150$  °C) u trid tibqa' ffrizata sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li ċelluli awtologi ħajjin vijabbli huma disponibbli għall-għoti lill-pazjent. Tergax tpoġġiha fil-friża wara li tinħall.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li l-prodott mediċinali jinħall minn silġ, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Borża tal-ħażna krijoġenika tal-ethylene-vinyl acetate b'tubu ssiġillat imnejn iżżid u żewġ spike ports disponibbli, li fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

Borża waħda tal-ħażna krijoġenika tiġi ppakkjata individwalment f'kasett tat-trasportazzjoni.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali.

Yescarta jrid jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn go fihom.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem, Professionisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Yescarta jridu jieħdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) biex jevitaw trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

### Preparazzjoni qabel l-ġhoti

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett ta' Yescarta.
- Il-borża ta' Yescarta ma tridx titneħħa mill-kasett tal-metall jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża ta' Yescarta mill-kasett tal-metall.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett tal-metall taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.
- Spezzjona l-borża tal-prodott għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel ma jiġi maħlul minn silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali għall-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem (jew ikkuntattja lil Kite immedjatament).

### It-taħlil mis-silġ

- Pogġi l-borża tal-infuzjoni go borża oħra.
- Holl Yescarta mis-silġ f'madwar 37 °C bl-użu ta' banjumarija jew metodu fejn jinħall fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infuzjoni. Hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu l-mases magħquda ta' materjal taċ-ċelluli. Jekk jifdal mases magħquda viżibbli taċ-ċelluli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Mases magħquda zġhar ta' materjal taċ-ċelluli għandhom jinfirxu meta jiġu mħawda bil-galbu bl-idejn. Yescarta ma jridx jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-ġdid f'mezz ieħor qabel l-infuzjoni. Jinħall mis-silġ f'madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall mis-silġ, Yescarta jkun stabbli f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) għal sa 3 sigħat. Madankollu, l-infuzjoni ta' Yescarta trid tinbeda fi żmien 30 minuta wara li jinħall kompletament mis-silġ.

### L-ġhoti

- Ma jridx jintuża filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Tocilizumab u tagħmir ta' emerġenza jridu jkunu disponibbli qabel l-infuzjoni u matul il-perjodu ta' monitoraġġ. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandu jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-ttrattament ta' CRS disponibbli qabel l-infuzjoni.
- Aċċess għall-vini ċentrali hu rakkomandat għall-ġhoti ta' Yescarta.
- Għal użu awtologu biss.
- Ivverifika l-ID tal-pazjent għal darb'ohra li taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża ta' Yescarta.
- Ipprajmja t-tubi b'soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride (0.154 mmol ta' sodium f'kull mL) qabel l-infuzjoni.
- Infuza l-kontenut kollu tal-borża ta' Yescarta fi 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Ħawwad il-borża bil-galbu matul l-infuzjoni ta' Yescarta biex jiġi evitat li ċ-ċelluli jagħqudu.
- Wara li jiġi infuż il-kontenut kollu tal-borża, laħlah it-tubu fl-istess rata ta' infużjoni b'soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride (0.154 mmol ta' sodium f'kull mL) biex jiġi żgurati li Yescarta jkun ingħata kollu.

### Espozizzjoni aċċidentali

Fil-każ ta' esponiment aċċidentali jridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal idderivat mill-bniedem. L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment kienu f'kuntatt ma' Yescarta jridu jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Yescarta (skart solidu u likwidu) irid jiġi mmaniġġjat u jintrema bħala skart potenzjalment infettiv kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1299/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Awwissu 2018

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Kite Pharma, Inc.  
2355 Utah Avenue  
El Segundo  
California  
CA 90245  
L-Istati Uniti

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
L-Olanda

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
L-Olanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-

riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

**Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifika tas-sit**

L-MAH għandu jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu Yescarta jkunu kkwalifikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata miftiehem billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infuzjoni ta' Yescarta. Iċ-ċentru ta' trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, jiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post.
- jiżgura li l-professionisti tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professionals) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu temmew il-programm edukattiv.

**Programm edukattiv** – Qabel it-tqegħid fis-suq ta' Yescarta f'kull Stat Membru l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

**Programm Edukattiv għall-HCP**

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Yescarta jitqiegħed fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija jippreskrivu, jagħtu u jamministraw Yescarta għandhom jiġu pprovduti b'dokument ta' gwida biex:

- jiffaċilita l-identifikazzjoni ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffaċilita l-immaniġġjar ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiżgura monitoraġġ adegwat ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji
- jiffaċilita l-għoti tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti
- jiżgura li reazzjonijiet avversi jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq
- jiżgura li jingħataw istruzzjonijiet dettaljati dwar il-proċedura ta' kif jinħall minn silġ
- qabel ma jiġi ttrattat pazjent, jiġi żgurat li jkun hemm disponibbli fuq il-post mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent; f'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, għandu jiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post

**Programm Edukattiv għall-Pazjent**

Biex jgħarraf u jispjega lill-pazjenti

- ir-riskji ta' CRS u ta' reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji, assoċjati ma' Yescarta
- il-htieġa li s-sintomi jiġu rrapportati immedjatament lit-tabib responsabbli mit-trattament
- il-htieġa li jibqgħu fil-viċinanza tal-post fejn ingħata Yescarta għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infuzjoni ta' Yescarta
- il-htieġa li jgorr u l-kartuna ta' twissija għall-pazjent f'kull hin



- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jiġi evalwat il-profil ta' sigurtà inkluża s-sigurtà fit-tul f'pazjenti b'tumuri malinni tal-limfoċiti B ittrattati b'acicabtagene ciloleucel f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-applikant għandu jwettaq u jissottometti studju abbażi ta' reġistru.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapporti ta' aġġornament: Rapporti annwali dwar is-sigurtà u 5 rapporti interim ta' kull sena</li> <li>• Rapport finali tar-riżultati tal-istudju: Dicembru 2038</li> </ul>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KONTENITUR TA' BARRA (KASETT)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Yescarta 0.4 –  $2 \times 10^8$  ċelluli, dispersjoni għal infużjoni  
axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Ċelluli T awtologi transdotti b'vettur retrovirali li jikkodifika riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR) CD28/CD3-zeta anti-CD19 b'doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg.  
Din il-mediċina fiha ċelluli li joriginaw mill-bniedem.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Cryostor CS10 (fih DMSO), albumin uman, sodium chloride. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Dispersjoni għal infużjoni**

Borża waħda sterili għal infużjoni.

Kontenut: madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

M'għandekx tesponi għal radjazzjoni.

Ħawwad bil-galbu l-kontenut tal-borża waqt li jinħall minn silġ.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

IEQAF. Ikkonferma l-ID tal-pazjent qabel l-infużjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ġol-vini biss.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen iffriżat f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu  $\leq -150$  °C.  
Terġax tagħmlu fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Fdal tal-mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu jridu jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1299/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Lott:  
ID tal-Pazjent ta' Kite:  
ID Addizzjonali tal-Pazjent:  
Isem il-Pazjent:  
Data tat-Twelid tal-Pazjent:  
SEC:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
BORŻA TAL-INFUŻJONI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Yescarta 0.4 –  $2 \times 10^8$  ċelluli dispersjoni għal infużjoni  
axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)  
Għal użu ġol-vini biss.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

Lott:  
ID tal-Pazjent ta' Kite:  
ID Addizzjonali tal-Pazjent:  
Isem il-Pazjent:  
Data tat-Twelid tal-Pazjent:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Borża waħda sterili għal infużjoni.  
Kontenut: madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

**6. OHRAJN**

Għal użu awtologu biss.  
Ivverifika l-ID tal-pazjent.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Yescarta 0.4 – $2 \times 10^8$ ċelluli dispersjoni għal infużjoni axicabtagene ciloleucel (CAR+ ċelluli T vijabbli)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent. Aqraha b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta tarahom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Yescarta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Yescarta
3. Kif jinghata Yescarta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Yescarta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Yescarta u għalxiex jintuża**

Yescarta huwa mediċina ta' terapija tal-ġeni li tintuża għat-trattament ta' adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira diffuża (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma) u limfoma follikulari (FL - follicular lymphoma) li jkunu aggressivi u li jaffettwaw it-tessut limfatiku tiegħek (parti mis-sistema immuni) li jaffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demmi imsejha limfoċiti B u organi oħrajn f'ġismek. Hafna minn dawn iċ-ċelluli bojod tad-demmi anormali jakkumulaw fit-tessut tiegħek u dan huwa l-kawża tas-sintomi li jista' jkollok.

Il-mediċina hija magħmula apposta għalik bħala għoti wiehed taċ-ċelluli bojod tad-demmi modifikati tiegħek stess.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Yescarta**

##### **Ma tridx tinghata Yescarta:**

- jekk inti allergiku għal axicabtagene ciloleucel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti ma tistax tirċievi trattament, imsejjah kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti, li jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi fid-demmi tiegħek (ara wkoll sezzjoni 3, Kif jinghata Yescarta).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Yescarta huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek stess u jrid jingħata lilek biss (użu awtologu).

### Qabel tingħata Yescarta trid tghid lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek problemi bis-sistema nervuża tiegħek (bħal aċċessjonijiet, puplesija jew telf tal-memorja).
- għandek problemi fil-kliewi.
- għandek livelli baxxi ta' ċelluli tad-demem (għadd tad-demem).
- irċevejt trapjant ta' ċelluli staminali fl-aħħar 4 xhur.
- għandek xi problemi fil-pulmun, fil-qalb jew pressjoni tad-demem (baxxa jew għolja).
- għandek sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant. Dan jiġri meta ċ-ċelluli ttrapjantati jattakkaw lill-ġisem tiegħek, u hekk jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u ppurgar bid-demem.
- tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek qed jaggravaw. Jekk għandek limfoma dan jista' jinkludi deni, thossok dgħajjef, għaraq billejl, telf ta' piż f'daqqa.
- għandek infezzjoni. L-infezzjoni ser tiġi ttrattata qabel l-infuzjoni ta' Yescarta.
- kellek infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite Ċ jew tal-virus tal-immunodeficienza umana (HIV - human immunodeficiency virus).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert(a)), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Yescarta.

## Testijiet u verifiki

### Qabel ma tingħata Yescarta, it-tabib tiegħek ser:

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demem tiegħek.
- Jara jekk hemmx sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni ser tiġi ttrattata qabel tingħata Yescarta.
- Jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek huwiex qed jaggrava.
- Jara jekk hemmx sinjali tal-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li tista' sseħħ wara trapjant.
- Jiċċekkja d-demem tiegħek għall-aċidu uriku u għal kemm hemm ċelluli tal-kanċer fid-demem tiegħek. Dan ser juri jekk għandekx probabbiltà li tiżviluppa kondizzjoni msejha sindrome ta' lizi tat-tumur. Tista' tingħata mediċini biex jgħinu jipprevjenu l-kondizzjoni.
- Jiċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite Ċ jew tal-HIV.
- Jiċċekkja jekk hadtx tilqim fis-6 ġimgħat ta' qabel jew jekk tkunx qed tippjana li tieħu waħda fil-ftit xhur li ġejjin.

## Wara li tkun ingħatajt Yescarta

### Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjament jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Sirdat, gheja estrema, debbulizza, sturdament, ugiġh ta' ras, sogħla, qtugħ ta' nifs, jew taħbit tal-qalb mgħagħel, li jistgħu jkunu sintomi ta' kondizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina. Iċċekkja t-temperatura tiegħek darbtejn kuljum għal 3-4 ġimgħat wara t-trattament b'Yescarta. Jekk it-temperatura tiegħek tkun għolja, żur lit-tabib tiegħek immedjament.
- Aċċessjonijiet, roġħda, jew diffikultà biex titkellem jew diskors ma jinftehimx, tintilef minn sensik jew f'it li xejn thossok f'sensik, konfużjoni u diżorjentazzjoni, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni.
- Deni, li jista' jkun sintomu ta' infezzjoni.
- Gheja estrema, debbulizza u qtugħ ta' nifs, li jistgħu jkunu sintomi ta' nuqqas ta' ċelluli ħomor tad-demem.
- Joħroġlok id-demem jew titbenġel aktar faċilment, li jistgħu jkunu sintomi ta' livelli baxxi ta' ċelluli fid-demem magħrufa bħala plejtlits.

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demmm tiegħek b'mod regolari peress li n-numru ta' ċelluli tad-demmm u ta' komponenti oħra tad-demmm jista' jonqos.

Tagħtix demmm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert(a)), kellemm lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Yescarta. It-tabib jista' jkun jeħtieġ jiehū hsiebek b'mod speċjali matul it-trattament tiegħek b'Yescarta.

F'ċerti każijiet, jista' ma jkunx possibbli li tgħaddi għat-trattament ippjanat b'Yescarta. Pereżempju:

- Jekk l-infużjoni ta' Yescarta tiġi mdewma għal aktar minn ġimagħtejn wara li tkun irċevejt il-kimoterapija preparatorja, jaf ikollok tirċievi aktar kimoterapija preparattiva.

### **Tfal u adolexxenti**

Yescarta ma jridx jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minħabba li Yescarta ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

### **Mediċini oħra u Yescarta**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Qabel ma tingħata Yescarta għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosteroidi, peress li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Yescarta.

B'mod partikolari, m'għandekx tingħata ċerti vaċċini msejja vaċċini hađjin:

- Fis-6 ġimghat qabel ma tingħata l-kors qasir ta' kimoterapija (imsejjah kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) sabiex tipprepara lill-ġisem tiegħek għaċ-ċelluli ta' Yescarta.
- Waqt it-trattament b'Yescarta.
- Wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tkun qed tirkupra.

Kellemm lit-tabib tiegħek jekk teħtieġ tiehu xi tilqim.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina. Dan peress li l-effetti ta' Yescarta f'nisa tqal jew dawk li jkunu qed ireddgħu mhumiex magħrufa, u dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek jew lill-wild tiegħek li qed jitredda'.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara t-trattament b'Yescarta, kellemm lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Int ser isirlek test tat-tqala qabel jibda t-trattament. Yescarta jista' jingħata biss jekk ir-riżultati juru li m'intix tqila.

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk irċevejt Yescarta.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ċerti persuni jistgħu jhossuhom għajjena, storduti jew ikollhom ċerta roġħda wara li jingħataw Yescarta. Jekk dan jiġri lilek, issuqx jew thaddimx magni tqal qabel mill-inqas 8 ġimghat wara l-infużjoni jew sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li inti rkuprajt għalkollox.

## **Yescarta fih sodium, dimethyl sulphoxide (DMSO), u gentamicin residwu**

Din il-medicina fiha 300 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull borża tal-infużjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 15 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha DMSO u gentamicin residwu li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi severi.

### **3. Kif jingħata Yescarta**

Yescarta dejjem ser jingħatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Dan jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina (fil-vina).

- Peress li Yescarta huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess, iċ-ċelluli tiegħek ser jingħabru minnek biex tiġi ppreparata l-medicina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jieħu xi ffit mid-demmm tiegħek billi juża kateter impoġġi ġol-vina tiegħek (proċedura msejja lewkaferenzi). Xi ffit miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jiġu sseparati mid-demmm tiegħek u l-bqija tad-demmm tiegħek jiġi rritornat fil-vina tiegħek. Dan jista' jieħu 3 sa 6 sigħat u jista' jkun jeħtieġ li jiġi repetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jintbagħtu biex isir Yescarta. Dan normalment jieħu madwar 3 sa 4 ġimgħat biex tirċievi t-terapija ta' Yescarta tiegħek iżda ż-żmien jista' jvarja.

### **Mediċini li jingħataw qabel it-trattament ta' Yescarta**

Matul it-30 sa 60 minuta qabel ma tingħata Yescarta tista' tingħata mediċini oħrajn. Dan sabiex jgħin biex jipprevjeni reazzjonijiet għall-infużjoni u deni. Dawn il-mediċini l-oħra jistgħu jinkludu:

- Paracetamol.
- Antistamina bħal diphenhydramine.

Qabel ma tingħata Yescarta, inti ser tingħata mediċini oħrajn bħal kimoterapija preparattiva, li ser tippermetti li iċ-ċelluli bojod tad-demmm modifikati tiegħek f'Yescarta jimmultiplikaw fil-ġisem tiegħek meta l-medicina tingħata lilek.

It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiċċekkjaw bir-reqqa li din il-medicina hija tiegħek.

### **Kif jingħata Yescarta**

Yescarta ser jingħatalek dejjem minn tabib f'ċentru ta' trattament ikkwalfikat.

- Yescarta jingħata f'doża waħda.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħtuk infużjoni waħda ta' Yescarta permezz ta' kateter imqiegħed ġol-vina tiegħek (infużjoni ġol-vini) fuq medda ta' madwar 30 minuta.

Inti għandek tirċievi infużjoni ta' Yescarta f'faċilità klinika kkwalfikata u ser toħroġ biss meta t-tabib tiegħek jaħseb li jkun sigur għalik li tmur id-dar.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja għal effetti sekondarji.

### **Wara li tingħata Yescarta**

- Ippjana li tibqa' fil-viċinanzi tal-isptar fejn tkun ġejt ittrattat(a) għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li tkun ingħatajt Yescarta. It-tabib tiegħek ser jirakkomanda li tmur l-isptar kuljum għal mill-inqas 10 ijiem u ser jikkunsidra jekk ikollokx bżonn tibqa' l-isptar bħala in-patient għall-ewwel 10 ijiem wara l-infużjoni. Dan sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek ikunx qed jaħdem u jgħinek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Jekk taqbez xi appuntamenti, ċempel lit-tabib tiegħek jew lill-faċilità klinika kkwalfikata malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntament ġdid.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Yescarta jista' jikkawża effetti sekondarji għas-sistema immuni tiegħek li jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja, u jistgħu jwasslu għal mewt.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'Yescarta.

##### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- Deni, sirdat, pressjoni tad-demmm imnaqqsa li tista' tikkawża sintomi bhal sturdament, mejt, fluwidu fil-pulmun, li jistgħu jkunu severi u jistgħu jkunu fatali (kollha sintomi ta' kondizzjoni msejha sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina).
- Numru baxx mhux normali ta' ċelluli bojod tad-demmm, li jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni.
- Tintilef minn sensik jew tnaqqis fil-livell ta' koxxjenza, konfużjoni jew telf tal-memorja minħabba disturbi fil-funzjoni tal-moħħ, roghda involontarja (roghda), konfużjoni f'daqqa b'agitatazzjoni, diżorjentazzjoni, alluċinazzjoni jew irritabilità (delirju).
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm (ċelluli li jgħorru l-ossigenu): is-sintomi jistgħu jinkludu għeja estrema flimkien ma' telf ta' enerġija.
- Għeja estrema.
- Numru baxx ta' ċelluli li jgħinu fit-tagħqid tad-demmm (tromboċitopenija): is-sintomi jistgħu jinkludu fsada eċċessiva jew fit-tul jew tbenġil.
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi, uġiġħ fid-dahar.
- Deni jew sirdat, li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.
- Uġiġħ ta' ras.
- Livelli għoljin ta' aċidu uriku jew zokkor (glucose) osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Livelli baxxi ta' sodium jew phosphate osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Dardir, stitikezza, dijarea, uġiġħ addominali, rimettar.
- Tnaqqis fl-aptit.
- Pressjoni baxxa, sturdament.
- Qtuġħ ta' nifs, sogħla.
- Tahbit tal-qalb mgħaġġel.
- Tahbit tal-qalb irregolari (arritmija).
- Livelli baxxi ta' immunoglobulini osservati f'test tad-demmm, li jistgħu jwasslu għal infezzjonijiet.
- Akkumulazzjoni ta' fluwidi fit-tessut (edima) li tista' twassal għal nefha, żieda fil-piż, diffikultà biex tieħu n-nifs, u tnaqqis fil-ħruġ ta' awrina.
- Nuqqas ta' enerġija jew saħħa, dgħufija fil-muskoli, diffikultà biex tiċċaqlaq, spażmu fil-muskoli.
- Raxx fil-ġilda jew problemi tal-ġilda.
- Diffikultà biex torqod
- Pressjoni għolja.
- Żieda fl-enzimi tal-fwied osservata fit-testijiet tad-demmm.

##### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- Ħalq xott, deidrazzjoni, diffikultà biex tibra'.
- Uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn.
- Livelli għoljin ta' bilirubina osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Livelli baxxi ta' albumina, potassium jew calcium osservati fit-testijiet tad-demmm.
- Livell baxx ta' ossigenu fid-demmm.
- Insuffiċjenza tal-kliewi li twassal biex ġismek iżomm il-fluwidu, li jista' jkun serju jew ta' periklu għall-ħajja.
- Nefha fir-riġlejn jew id-dirġajn, fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni fil-plewra).

- Bidla fil-kapaċità tad-demmm li jifforma emboli (koagulopatija): is-sintomi jistgħu jinkludu fsada eċċessiva jew fit-tul jew tbenġil.
- Bidliet fil-vista li jagħmluha diffiċli biex tara (indeboliment fil-vista).
- Uġiġħ.
- Waqfien f'daqqa u mhux mistenni tal-qalb (arrest kardijaku); dan huwa serju u ta' periklu għall-ħajja.
- Insuffiċjenza tal-qalb.
- Emboli tad-demmm: is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġħ fis-sider jew fin-naħa ta' fuq tad-dahar, diffikultà biex tieħu n-nifs, soġħla bid-demmm jew uġiġħ ta' brim, nefħa f'sieq waħda, ġilda sħuna u skura madwar iż-żona bl-uġiġħ.
- Aċċessjonijiet (inkluż aċċessjonijiet li jistgħu jieħdu fit-tul u jkunu ta' periklu għall-ħajja).
- Inabbiltà li ċċaqlaq naħa waħda tal-ġisem.
- Sensittività eċċessiva: sintomi bħal raxx, horriqija, ħakk, nefħa u anafilassi.
- Disturbi tal-burdata.
- Infjammazzjoni fl-immieħer.
- Dgħufija jew inkapaċità li ċċaqlaq naħa waħda tal-ġisem, li tagħmilha diffiċli biex twettaq attivitajiet ta' kuljum bħal tiekol jew tilbes.
- Telf tal-kontroll tal-movimenti tal-ġisem.
- Telf tal-moviment fil-muskoli tal-wiċċ.
- Ansjetà.
- Inabbiltà li tieħu n-nifs waħdek (insuffiċjenza respiratorja).
- Tnaqqis fil-piż.

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- Diffikultà biex tifhem in-numri.
- Tkissir tat-tessut tal-muskoli li jwassal għar-rilaxx ta' fibra tal-muskoli fid-demmm.
- Funzjonament ħażin ta' mill-inqas 2 organi (eż., il-fwied, il-pulmuni u l-kliwi) li jeħtieġ trattament mediku u/jew proċeduri biex terġa' tiġi rrestawrata l-funzjoni normali tal-organi.
- Nefħa tas-sinsla tad-dahar li tista' tikkawża paralizi parzjali jew totali tad-dirġajn u r-riġlejn u t-torso.
- Paralizi tar-riġlejn u d-dirġajn kollha.
- Kundizzjoni ta' infjammazzjoni sistemika severa.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tiprova tittratta s-sintomi tiegħek waħdek b'medicini oħrajn.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Yescarta**

#### **It-tagħrif li jmiss qed jingħata għat-tobba biss.**

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kontenitur u l-borża tal-infużjoni.

Aħzen fil-frizza f'fażi ta' fwar tan-nitroġenu likwidu  $\leq -150$  °C sakemm jiġi maħlul minn silġ għall-użu.

Terġax tagħmlu fil-frizza.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Yescarta

- Is-sustanza attiva hi axicabtagene ciloleucel. Kull borża għal infużjoni waħda speċifika għall-pazjent fiha dispersjoni ta' ċelluli T CAR anti-CD19 f'madwar 68 mL għal doża fil-mira ta'  $2 \times 10^6$  ċelluli T vijabbli pożittivi għal CAR anti-CD19 għal kull kg.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma: Cryosor CS10 (fih DMSO), sodium chloride, albumin uman. Ara sezzjoni 2 "Yescarta fih sodium, dimethyl sulphoxide (DMSO), u gentamicin residwu".

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati.

### Kif jidher Yescarta u l-kontenut tal-pakkett

Yescarta huwa dispersjoni għal infużjoni minn ċara għal opaka, minn bajda għal hamra, ipprovduta f'borża tal-infużjoni ppakkjata individwalment f'kasett tal-metall. Borża għal infużjoni waħda fiha madwar 68 mL ta' dispersjoni ta' ċelluli.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Kite Pharma EU B.V.  
Tufsteen 1  
2132 NT Hoofddorp  
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**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

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

**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

**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 (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

---



## **It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:**

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel tagħti Yescarta.

### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Yescarta jrid jiġi ttrasportat għewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jistgħux jinkisru u li ma jistax inixxi l-kontenut minn go fihom.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Professjonisti tal-kura tas-saħha li jmissu Yescarta jridu jiehdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti u protezzjoni għall-ghajnejn) biex jevitaw trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Yescarta għandhom jiġu ddekontaminati skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem.

### Preparazzjoni qabel l-għoti

- Ivverifika li l-identità (ID) tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kasett ta' Yescarta.
- Il-borża ta' Yescarta ma tridx titneħħa mill-kasett tal-metall jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ladarba tiġi kkonfermata l-ID tal-pazjent, neħhi l-borża ta' Yescarta mill-kasett tal-metall.
- Iċċekkja li l-informazzjoni tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kasett tal-metall taqbel ma' dik ta' fuq it-tikketta tal-borża.  
Spezzjona l-borża tal-prodott għal kwalunkwe ksur tal-integrità tal-kontenitur qabel ma jiġi maħlul minn silġ. Jekk il-borża tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem (jew ikkuntattja lil Kite immedjatament).

### It-taħlil mis-silġ

- Poġġi l-borża tal-infużjoni go borża oħra.
- Ħoll Yescarta minn silġ f'madwar 37 °C bl-użu ta' banjumarija jew metodu fejn jinħall fix-xott sakemm ma jkun hemm l-ebda silġ viżibbli fil-borża tal-infużjoni. Ħallat il-kontenut tal-borża bil-galbu biex jinfirxu l-mases magħquda ta' materjal taċ-ċelluli. Jekk jifdal mases magħquda viżibbli taċ-ċelluli, kompli hallat il-kontenut tal-borża bil-galbu. Mases magħquda żgħar ta' materjal taċ-ċelluli għandhom jinfirxu meta jiġu mħawda bil-galbu bl-idejn. Yescarta ma jridx jinħasel, jgħaddi minn ċentrifugazzjoni, u/jew jiġi sospiż mill-ġdid f'mezz ieħor qabel l-infużjoni. Jinħall minn silġ f'madwar 3 sa 5 minuti.
- Ladarba jinħall minn silġ, Yescarta jkun stabbli f'temperatura ambjentali (20 °C – 25 °C) għal sa 3 sigħat.
- Madankollu, l-infużjoni ta' Yescarta trid tinbeda fi żmien 30 minuta wara li jinħall kompletament mis-silġ.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

### Għoti

- Il-mediċina trid tinghata f'ċentru ta' trattament ikkwalfikat minn tabib/tobba b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mharrġa fl-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati b'Yescarta.
- Ara li tiżgura li qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru jkun hemm disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. L-isptarijiet għandu jkollhom aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. F'każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas tal-mediċina li jkun imniżżel fil-katalgu ta' nuqqas ta' mediċini tal-Aġenzija Ewropea għall-

Mediċini, ara li tiżgura li jkun hemm miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament ta' CRS disponibbli fuq il-post.

- L-identità tal-pazjent trid titqabbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni.
- Yescarta huwa għal użu awtologu biss.
- Yescarta jrid jingħata bhala infużjoni ġol-vini bl-użu ta' tubu ġol-vini mingħajr latex mingħajr filtru li jnaqqas il-lewkoċiti fuq medda ta' 30 minuta bil-gravità jew b'pompa peristaltika.
- Hawwad il-borża bil-galbu matul l-infużjoni ta' Yescarta biex tevita li ċ-ċelluli jagħqudu. Irid jiġi infuż il-kontenut kollu tal-boroż tal-infużjoni.
- Trid tintuża soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride (0.154 mmol sodium għal kull mL) biex tipprajmja t-tubu qabel l-infużjoni kif ukoll biex tlaħalhu wara. Meta jkun gie infuż il-volum kollu ta' Yescarta, il-borża tal-infużjoni trid titlaħlah b'10 sa 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride permezz ta' pprajmjar invers biex jiġi żgurat li ġew infużi l-akbar ammont possibbli ta' ċelluli fil-pazjent.

#### Esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali jridu jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal idderivat mill-bniedem. L-uċuħ fejn isir ix-xogħol u l-materjali li potenzjalment kienu f'kuntatt ma' Yescarta jridu jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u l-materjal kollu li jkun gie f'kuntatt ma' Yescarta (skart solidu u likwidu) irid jiġi mmaniġġjat u jintrema bhala skart potenzjalment infettiv kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal idderivat mill-bniedem.