

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule de dispersie pentru perfuzie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Yescarta (axicabtagen ciloleucel) este un medicament pe bază de celule T autologe modificate genetic care conține celule T transduse *ex vivo* folosind un vector retroviral care exprimă un receptor de antigen himeric (CAR) anti-CD19 care cuprinde un fragment variabil cu catenă unică anti-CD19 murin (ScFv) conectat la domeniul costimulator CD28 și un domeniu de semnalare CD3-zeta.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Punga de perfuzie de Yescarta specifică pentru fiecare pacient conține axicabtagen ciloleucel într-o concentrație dependentă de lot, din celule T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor antigen himeric anti-CD19 (celule T viabile CAR-pozitive). Medicamentul este ambalat într-o pungă de perfuzie care conține o dispersie de celule pentru perfuzie de pentru o doză țintă de 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19 per kg de greutate corporală (intervalul: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celule/kg), cu un maxim de 2×10^8 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19 în suspensie de soluție crioconservantă.

Fiecare pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie pentru perfuzie.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare pungă de Yescarta conține sodiu 300 mg și 3,4 ml de dimetil sulfoxid (DMSO). Yescarta poate conține cantități reziduale de gentamicină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie pentru perfuzie.

Dispersie transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfom cu celule B de grad mare (HGBL) care recidivează în decurs de 12 luni de la încheierea tratamentului sau care este refractar la chimioterapie de primă linie.

Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu limfom folicular (FL) r/r, după trei sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Yescarta trebuie administrat într-un centru de tratament autorizat, de către un medic cu experiență în tratarea cancerelor hematologice și instruiți pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților tratați cu Yescarta. Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avute la dispoziție cel puțin 1 doză de tocilizumab și echipament de urgență pentru administrare în cazul sindromului de eliberare de citokine (CRS - cytokine release syndrome). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.

Doze

Yescarta este destinat numai pentru utilizare autologă (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă dintr-o doză unică pentru perfuzare care conține o dispersie pentru perfuzie de celule T viabile CAR-pozitive într-o pungă de perfuzie. Doza țintă este de 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive per kg de greutate corporală (într-un interval de $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celule/kg) cu maximum 2×10^8 celule T viabile CAR-pozitive la pacienți cu greutate corporală de cel puțin 100 kg.

Disponibilitatea Yescarta trebuie confirmată înainte de începerea regimului pentru depleție limfocitară.

Tratament prealabil (chimioterapie prin depleție limfocitară)

- Un regim de chimioterapie pentru depleție limfocitară care constă în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 500 mg/m^2 și fludarabină 30 mg/m^2 trebuie administrat înainte de perfuzia cu Yescarta. Zilele recomandate sunt în ziua a 5-a, a 4-a și a 3-a înainte de perfuzia cu Yescarta.

Medicamente prealabile

- Se recomandă paracetamol 500 - 1 000 mg administrat pe cale orală și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală (sau doză echivalentă) cu aproximativ 1 oră înainte de perfuzia cu Yescarta.
- Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici, deoarece aceștia pot interfera cu activitatea Yescarta.

Monitorizare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 10 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil CRS, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea în primele 10 zile după perfuzie sau la apariția primelor semne și simptome de CRS și/sau evenimente neurologice.
- După primele 10 zile de la administrarea perfuziei, pacientul urmează să fie monitorizat, la latitudinea medicului.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână aproape de unitatea clinică autorizată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Există o experiență clinică limitată în ceea ce privește pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB și VHC.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Yescarta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Yescarta trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Yescarta nu trebuie iradiată. Nu trebuie folosit un filtru de depleție leucocitară.

Înainte de administrare, trebuie confirmat că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe punga de perfuzie Yescarta și casetă.

Administrare

- Nu trebuie folosit un filtru de depleție leucocitară.
- Trebuie avut la dispoziție tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de monitorizare. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.
- Yescarta este destinat numai pentru utilizare autologă, trebuie verificat că identitatea pacientului se potrivește cu identificatorii pacientului de pe punga Yescarta.
 - După ce s-a amorsat tubulatura, întregul conținut al pungii Yescarta trebuie perfuzat în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, expunerea accidentală și eliminarea Yescarta, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la gentamicină (posibile urme reziduale).

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia cu depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor de terapie celulară avansată. Pentru a asigura trasabilitatea, numele medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani după data de expirare a medicamentului.

Utilizare autologă

Medicamentul Yescarta este destinat numai pentru utilizarea autologă și nu trebuie administrat, în nicio situație, altor pacienți. Înainte de perfuzie, se verifică identitatea pacientului pentru a se potrivi cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzare și de pe caseta medicamentului Yescarta. Medicamentul Yescarta nu trebuie administrat dacă informațiile specifice pacientului, de pe eticheta pungii de perfuzare și a casetei, nu se potrivesc cu identitatea pacientului respectiv.

Monitorizarea după perfuzare

Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 10 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil CRS, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea în primele 10 zile după perfuzie sau la apariția primelor semne/simptome de CRS și/sau evenimente neurologice. După primele 10 zile ulterioare perfuziei, pacientul urmează să fie monitorizat conform solicitărilor medicului.

Pacienților li se va recomanda să rămână în vecinătatea centrului de tratament autorizat timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de CRS sau reacții adverse neurologice. Semnele vitale și funcțiile organelor trebuie monitorizate în funcție de gravitatea reacției.

Motive pentru amânarea tratamentului

Din cauza riscurilor asociate tratamentului cu Yescarta, perfuzia trebuie amânată dacă pacientul dezvoltă oricare dintre următoarele condiții:

- Reacții adverse grave nerezolvate (în special reacții pulmonare, reacții cardiace sau hipotensiune arterială) inclusiv cele provenite din chimioterapii precedente.
- Infecție necontrolată activă.
- Boală activă grea contra gazdă (BGCG).

Testarea serologică

Testarea pentru depistarea VHB, VHC și HIV trebuie să se efectueze înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea Yescarta (vezi pct. 4.2).

Donarea de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Yescarta nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Boală concomitentă

Este posibil ca pacienții cu boală activă la nivelul SNC sau cu funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă inadecvată să fie mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și să necesite atenție specială.

Limfom primar al sistemului nervos central (SNC)

Nu există experiență privind utilizarea Yescarta la pacienții cu limfom primar al SNC. Prin urmare, raportul risc/beneficiu al Yescarta nu a fost stabilit la acest grup de pacienți.

Sindromul de eliberare de citokine

Aproape toți pacienții au experimentat CRS într-o anumită măsură. CRS grav, inclusiv reacții care au pus viața în pericol și letale, au fost observate adesea la Yescarta, cu o durată de instalare între 1 și 12 zile în cadrul ZUMA-1 și ZUMA-7 și între 1 și 11 zile în ZUMA-5 (vezi pct. 4.8). Abordarea terapeutică a CRS trebuie să rămână la discreția medicului, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și în conformitate cu algoritmul abordării terapeutice pentru CRS descris în Tabelul 1. Tratamentul cu un inhibitor al receptorului interleukină-6 (IL-6), de exemplu tocilizumab, a fost administrat pentru CRS moderat sau sever asociat cu Yescarta.

Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avută la dispoziție pentru administrare cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției

Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.

Pacienții trebuie monitorizați zilnic pentru semne și simptome de CRS timp de cel puțin 10 zile după perfuzie, în unitatea clinică autorizată. După primele 10 zile ulterioare perfuziei, pacientul urmează să fie monitorizat, la latitudinea medicului.

Pacienților li se va recomanda să rămână aproape de o unitate clinică autorizată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să se adreseze medicului imediat în cazul în care apar semne sau simptome de CRS. Algoritmii tratamentului au fost dezvoltati pentru ameliorarea unor simptome CRS experimentate de pacienții cărora li s-a administrat Yescarta. Acestea includ utilizarea de tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi pentru CRS mediu, sever sau cu risc vital, conform rezumatului din Tabelul 1. Pacienții care prezintă CRS de gradul 2 sau mai mare (de ex. hipotensiune arterială, lipsa răspunsului la administrarea de lichide sau hipoxie care necesită oxigenare suplimentară) trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Pentru pacienții care prezintă CRS sever, trebuie avută în vedere efectuarea unei ecocardiograme pentru a evalua funcția cardiacă. Pentru CRS sever sau cu risc vital, trebuie avută în vedere administrarea terapiei intensive de susținere.

Yescarta nu trebuie administrat pacienților cu infecții active sau boli inflamatorii până la remiterea acestor afecțiuni.

Se cunoaște faptul că CRS este asociat cu disfuncții ale organelor țintă (adică, hepatice, renale, cardiace și pulmonare). În plus, în contextul CRS pot apărea patologii ale organelor subiacente. Abordarea terapeutică a pacienților cu disfuncție cardiacă semnificativă din punct vedere medical trebuie efectuată în conformitate cu standardele de asistență critică și va fi luată în considerare aplicarea de măsuri, cum este ecocardiografia.

Diagnosticul de CRS necesită excluderea cauzelor alternative ale răspunsului inflamator sistemic, inclusiv infecțiile. În cazul apariției neutropeniei febrile, trebuie evaluată prezența infecției și abordată terapeutic cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte medicamente de susținere.

Evaluarea limfohistiocitozei hemofagocitice/sindromului de activare macrofagică (LHH/SAM) va fi luată în considerare pentru pacienții cu CRS grav sau fără răspuns.

Yescarta continuă să se dilate și să persiste după administrarea de tocilizumab și corticosteroizi. Nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF) pentru tratamentul CRS asociat cu Yescarta.

Tabelul 1: Clasificarea CRS și abordare terapeutică

Grad CRS^a	Tocilizumab	Corticosteroizi
Gradul 1 Simptomele necesită doar tratament simptomatic (de exemplu, febră, greață, oboseală, dureri de cap, mialgie, disconfort).	Dacă nu apare nicio îmbunătățire după 24 de ore, abordarea terapeutică este conformă Gradului 2.	N/A

Grad CRS^a	Tocilizumab	Corticosteroizi
<p>Gradul 2 Simptomele necesită și răspund la intervenții moderate. Necesitatea de oxigen este mai mică de 40% FiO₂, există răspuns al hipotensiunii arteriale la lichide sau la o doză scăzută a unui vasopresor sau există toxicitate a organelor de Gradul 2^b.</p>	<p>Se administrează intravenos tocilizumab^c 8 mg/kg timp de cel puțin 1 oră (a nu se depăși 800 mg). A se repeta administrarea de tocilizumab la fiecare 8 ore dacă este cazul, dacă nu există niciun răspuns la lichidele intravenoase sau la creșterea cantității de oxigen suplimentar. Limita este de maxim 3 doze într-o perioadă de 24 de ore, iar totalul maxim este de 4 doze dacă nu apare nicio îmbunătățire clinică în semnele și simptomele de CRS sau dacă nu apare un răspuns la a doua doză de tocilizumab sau la dozele ulterioare, urmând a fi avute în vedere măsuri alternative pentru tratamentul CRS.</p>	<p>Abordarea terapeutică este conformă Gradului 3 în cazul în care nu apare nicio îmbunătățire în termen de 24 de ore după administrarea de tocilizumab.</p>
<p>Gradul 3 Simptomele necesită și răspund la intervenții agresive. Necesitatea de oxigen este mai mare sau egală cu 40% FiO₂, hipotensiune arterială care necesită o doză mai ridicată sau mai mulți vasopresori sau există toxicitate a organelor de Gradul 3 sau transaminată de Gradul 4.</p>	<p>Conform Gradului 2</p>	<p>Se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg, de două ori pe zi sau echivalentul de dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la fiecare 6 ore). Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va aborda terapeutic la fel ca Gradul 4 (mai jos).</p>
<p>Gradul 4 Simptome care pun viața în pericol. Necesită suport ventilator sau hemodializă veno-venoasă continuă sau există toxicitate a organelor de Gradul 4 (exclusiv transaminata).</p>	<p>Conform Gradului 2</p>	<p>Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi, timp de 3 zile. În cazul îmbunătățirii, se continuă conform celor de mai sus.</p> <p>În cazul în care nu apar îmbunătățiri sau starea se agravează, a se lua în considerare imunosupresori alternativi.</p>

N/A = indisponibil/nu se aplică

(a) Lee et al 2014.

(b) Vezi Tabelul 2 pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse neurologice.

(c) Vezi rezumatul caracteristicilor produsului tocilizumab pentru detalii.

Reacții adverse neurologice

Reacții adverse neurologice grave, cunoscute și drept sindrom de neurotoxicitate asociat terapiei cu celule efectoare imune (ICANS) au fost observate foarte des la pacienții tratați cu Yescarta, acestea putând pune viața în pericol sau fiind chiar letale (vezi pct. 4.8). Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC, cum sunt crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară, pot fi expuși unui risc crescut. Au fost raportate cazuri letale și grave de edem cerebral la pacienții tratați cu Yescarta. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții adverse neurologice (Tabelul 2). După perfuzie, pacienții trebuie monitorizați cel puțin zilnic, timp de 10 zile, într-o unitate calificată de îngrijire în ambulatoriu, pentru semne și simptome de reacții toxice neurologice/ICANS. După primele 10 zile de la perfuzie, pacientul urmează să fie monitorizat, conform deciziei medicului. Pacienților li se va recomanda să rămână în apropierea unei unități clinice calificate timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne și simptome de reacții toxice neurologice/ICANS. Semnele vitale și funcțiile organelor trebuie monitorizate în funcție de gravitatea reacției.

Pacienții care prezintă reacții toxice neurologice/ICANS de Gradul 2 sau mai mari trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Trebuie asigurată terapie intensivă de susținere pentru reacții toxice neurologice severe sau cu risc vital. Pentru profilaxia crizelor epileptice vor fi luate în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante, conform celor indicate clinic pentru reacțiile adverse de Gradul 2 sau mai grave. Algoritmii de tratament au fost dezvoltati pentru ameliorarea reacțiilor adverse neurologice experimentate de pacienții cărora li se administrează Yescarta. Acestea includ utilizarea de tocilizumab (în cazul reacțiilor concomitente cu CRS) și/sau corticosteroizi pentru reacțiile adverse neurologice moderate, grave sau care pun viața în pericol, prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Clasificarea reacțiilor adverse neurologice/ICANS și abordare terapeutică

Evaluarea clasificării	Concomitent cu CRS	Neconcomitent cu CRS
Gradul 2	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În cazul în care nu apar îmbunătățiri în termen de 24 de ore după administrarea de tocilizumab, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore, dacă nu se administrează deja alți corticosteroizi. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea.
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	
Gradul 3	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În plus, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg împreună cu prima doză de tocilizumab și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea.
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	
Gradul 4	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi împreună cu prima doză de tocilizumab și se continuă cu metilprednisolon 1000 mg intravenos pe zi timp de încă 2 zile. În cazul îmbunătățirii stării, se continuă conform informațiilor de mai sus. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va lua în considerare administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1000 mg de 3 ori pe zi sau terapia alternativă. ^a	Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi timp de 3 zile. În cazul îmbunătățirii stării, se continuă conform informațiilor de mai sus. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va lua în considerare administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1000 mg de 3 ori pe zi sau terapia alternativă. ^a
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	

^a Terapie alternativă include (dar nu este limitată la): anakinra, siltuximab, ruxolitib, ciclofosfamidă, IVIG și ATG.

Infecții și neutropenie febrilă

Au fost observate foarte des infecții grave în cazul administrării de Yescarta (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții înainte, în timpul și după perfuzia cu medicamentul Yescarta și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate produse profilactice antimicrobiene în conformitate cu instrucțiunile instituționale standard.

S-a observat neutropenie febrilă la pacienți după perfuzia cu Yescarta (vezi pct. 4.8) și aceasta poate apărea concomitent cu CRS. În cazul apariției neutropeniei febrile, trebuie evaluată prezența infecției și abordată terapeutic cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte forme de terapie de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

Reactivarea HBV

Reactivarea HBV, din care poate rezulta hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții tratați cu medicamente împotriva celulelor B. Trebuie efectuate analize pentru HBV, HCV și HIV, înainte de colectarea celulelor pentru a produce Yescarta.

Citopenii prelungite

Pacienții pot avea parte de citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia pentru limfoame și perfuzia cu Yescarta. Au apărut foarte des citopenii prelungite de Gradul 3 sau mai grave în urma perfuziei cu Yescarta, care au inclus, trombocitopenie, neutropenie și anemie. Se monitorizează hemoleucograma după tratamentul cu Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

Aplazia celulelor B care cauzează hipogammaglobulinemia poate apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Yescarta. Hipogammaglobulinemia a fost observată foarte frecvent la pacienții tratați cu Yescarta. Trebuie monitorizate nivelurile de imunoglobulină după tratamentul cu Yescarta și acestea trebuie abordate terapeutic prin măsuri de precauție pentru infecții, profilaxie cu antibiotice și înlocuirea imunoglobulinei.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice în cazul perfuziei cu Yescarta. Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot apărea din cauza prezenței DMSO sau a reziduurilor de gentamicină din Yescarta.

Afecțiuni maligne secundare

Pacienții tratați cu Yescarta pot dezvolta afecțiuni maligne secundare. Pacienții trebuie monitorizați permanent în vederea detectării apariției afecțiunilor maligne secundare. În cazul apariției unei afecțiuni maligne secundare, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni în vederea recoltării probelor pacientului pentru testare.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Ocazional a fost observat SLT, care poate fi sever. Pentru a reduce la minimum riscul de SLT, pacienților cu concentrații de acid uric crescute sau cu masă tumorală mare trebuie să li se administreze alopurinol sau profilaxie alternativă înainte de perfuzia cu Yescarta. Trebuie monitorizate semnele și simptomele de SLT și evenimentele trebuie abordate terapeutic conform îndrumărilor standard.

Boală CD19 negativă

Există experiență limitată cu Yescarta la pacienții expuși anterior la terapia anti-CD19. Nu se recomandă administrarea Yescarta dacă pacientul are recidive de boală CD19-negativă după terapia anti-CD19 precedentă.

Există date limitate disponibile privind pacienții CD19 negativi tratați cu Yescarta și este posibil ca beneficiul pentru pacienții CD 19 negativi să fie mai mic, comparativ cu cel al pacienților CD19 pozitivi. Este posibil ca pacienții cu status CD19 negativ, diagnosticați prin imunohistochimie, să prezinte în continuare CD19 și s-a evidențiat că beneficiază de tratamentul cu Yescarta. Trebuie luate

în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate tratamentului cu Yescarta în rândul pacienților CD19 negativi.

Monitorizare pe termen lung

Pacienții trebuie să se înscrie într-un registru și vor fi monitorizați în respectivul registru, pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Yescarta pe termen lung.

Excipienți (sodiu)

Acest medicament conține sodiu 300 mg per pungă de perfuzie, echivalent cu 15% din aportul zilnic maxim recomandat de către OMS și anume 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu medicamentul Yescarta

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii în timpul sau după tratamentul cu Yescarta nu a fost studiată. Ca măsură de siguranță, vaccinarea cu vaccinuri cu virusi vii nu este recomandată cu mai puțin de 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei pentru limfoame, în timpul tratamentului cu Yescarta și până la recuperarea imunității de după tratamentul cu Yescarta.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția

Înainte de începerea tratamentului cu Yescarta trebuie verificată prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă.

Vezi informațiile privind prescrierea pentru chimioterapia cu depleție limfocitară, pentru informații privind necesitatea metodelor contraceptive eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu depleție limfocitară.

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a putea oferi recomandări cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Yescarta.

Sarcina

Datele privind administrarea Yescarta la femeile gravide nu sunt disponibile. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării în cazul administrării Yescarta la animale pentru a evalua dacă acesta poate provoca vătămări ale fetoșilor atunci când este administrat la o femeie gravidă (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă Yescarta are potențialul de a fi transferat fătului. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse trec de placentă, acestea pot cauza toxicitate pentru făt, inclusiv limfocitopenia celulelor B. Prin urmare, Yescarta nu este recomandat pentru femeile gravide sau pentru femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie îndrumate cu privire la riscul potențial pentru făt. Sarcina după terapia cu Yescarta trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie avută în vedere evaluarea nivelurilor de imunoglobuline și de celule B la nou-născuții ale căror mame au fost tratate cu Yescarta.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Yescarta se excretă în laptele uman sau este transferat la sugarul alăptat la sân. Femeile care alăptează trebuie îndrumate cu privire la potențialul risc pentru sugarul alăptat la sân.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectul Yescarta asupra fertilității. Efectele asupra fertilității masculilor și femelelor nu a fost evaluat în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yescarta are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Având în vedere posibilitatea apariției de evenimente neurologice, inclusiv stare mentală alterată sau convulsii, pacientul trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau de a folosi utilaje mari sau care pot fi periculoase timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea reacțiilor adverse neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță prezentate în această secțiune sunt colectate de la un număr total de 397 pacienți adulți tratați cu Yescarta în trei studii clinice pivot multicentrice (ZUMA-1, ZUMA-5 și ZUMA-7), precum și în urma experienței de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt evenimente adverse evaluate medical, din studiile clinice pivot și din experiența de după punerea pe piață, și sunt atribuite în mod rezonabil axicabtagen ciloleucel.

DLBCL, PMBCL și DLBCL recidivat sau refractar derivat din limfomul folicular după două sau mai multe linii de tratament sistemic

Datele de siguranță din ZUMA-1 reflectă nivelul de expunere la Yescarta într-un studiu de fază 1/2 în care celulele T CAR-pozitive au fost administrate unui număr de 108 pacienți, pe baza unei doze recomandate în funcție de greutatea corporală. Datele descrise sunt colectate din analiza de monitorizare de la 54 de luni, unde durata medie reală de monitorizare a fost de 23,5 luni (interval: 0,3 până la 68,2 luni).

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (93%), encefalopatie (60%) și infecții (40%).

La 51% dintre pacienți au apărut reacții adverse grave. Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse grave au inclus encefalopatia (22%), infecții patogene nespecificate (15%), infecții bacteriene (6%), infecții virale (6%), neutropenie febrilă (5%) și febră (5%).

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse non-hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus encefalopatie (31%), infecții patogene nespecificate (19%), CRS (11%), infecție bacteriană (9%), delir (6%), hipertensiune arterială (6%), hipotensiune arterială (6%), nivel crescut de transaminaze (6%) și infecție virală (6%). Cele mai frecvente reacții adverse hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus limfopenia (99%), leucopenia (96%), neutropenia (94%), anemia (65%) și trombocitopenia (56%).

DLBCL și HGBL care recidivează în decurs de 12 luni de la încheierea tratamentului sau care este refractar la chimioterapie de primă linie

Datele de siguranță de la ZUMA-7 reflectă nivelul de expunere la Yescarta într-un studiu de fază 3 în care celulele T CAR-pozitive au fost administrate unui număr de 170 pacienți, pe baza unei doze recomandate în funcție de greutatea corporală. Datele descrise sunt colectate dintr-o analiză unde durata medie reală de monitorizare a fost de 23,2 luni (interval: 1,5 până la 41,3 luni).

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (92%), encefalopatie (49%) și infecții (45%).

La 54% dintre pacienți au apărut reacții adverse grave. Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse grave au inclus CRS (17%), encefalopatia (16%), infecții patogene nespecificate (8%), febră (6%) și infecții virale (5%).

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse non-hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus encefalopatie (19%), infecții patogene nespecificate (8%), CRS (6%) și infecție bacteriană (5%). Cele mai frecvente reacții adverse hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus limfopenia (99%), leucopenia (95%), neutropenia (94%), anemia (41%) și trombocitopenia (26%).

Limfom folicular după trei sau mai multe linii de tratament sistemic

Datele de siguranță din ZUMA-5 reflectă nivelul de expunere la Yescarta în cadrul unui studiu de fază 2 în care celule T CAR-pozitive au fost administrate unui număr de 119 pacienți cu FL recidivat/refractor, pe baza unei doze recomandate în funcție de greutatea corporală. Datele descrise sunt colectate din analiza de monitorizare la 24 de luni, unde durata medie reală de monitorizare a fost de 25,9 luni (interval: 0,3 până la 44,3 luni).

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (77%), infecții (59%) și encefalopatie (47%).

La 45% dintre pacienți au apărut reacții adverse grave. Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse grave au inclus encefalopatia (16%), infecții patogene nespecificate (12%), CRS (12%) și infecție bacteriană (5%).

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse non-hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus encefalopatie (14%), infecții patogene nespecificate (11%), CRS (6%) și infecție bacteriană (5%). Cele mai frecvente reacții adverse hematologice de grad 3 sau mai mare au inclus limfopenia (99%), leucopenia (94%), neutropenia (92%), trombocitopenia (34%) și anemia (33%) .

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate la pacienții expuși la Yescarta în studiul ZUMA-1 (n=108), ZUMA-5 (n=119) și ZUMA-7 (n=170) și din rapoartele ulterioare punerii pe piață. Aceste reacții sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și după frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (între $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) . În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament identificate în cazul administrării Yescarta*

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Foarte frecvente	Infecții patogene nespecificate Infecție virală Infecție bacteriană
	Frecvente	Infecție fungică
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Neutropenie febrilă [#] Neutropenie [#] Limfopenie [#] Leucopenie [#] Anemie [#] Trombocitopenie [#]
	Frecvente	Coagulopatie ^a

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte Frecvente	Sindromul de eliberare de citokine Nivel scăzut de imunoglobuline ^b
	Frecvente	Hipersensibilitate
	Mai puțin frecvente	Limfohistiocitoză hemofagocitară ^{z**}
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Hiponatremie [#] Hipofosfatemie [#] Hiperuricemie ^{###} Hiperglicemie [#] Scăderea apetitului alimentar ^c
	Frecvente	Hipokaliemie [#] Hipocalcemie [#] Hipoalbuminemie [#] Deshidratare ^d Pierdere în greutate
Tulburări psihice		
	Foarte frecvente	Delir ^c Insomnie
	Frecvente	Anxietate Tulburări afective ^f
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Encefalopatie ^g Tremor ^h Durere de cap ⁱ Amețeală ⁱ
	Frecvente	Ataxie ^k Convulsii, inclusiv status epileptic Hemipareză Paralizie facială ^l Neuropatie periferică ^m Mioclonie
	Mai puțin frecvente	Tetraplegie Edemul măduvei spinării Mielită Discalculie
Tulburări cardiace		
	Foarte frecvente	Tahicardie ⁿ Aritmie ^o
	Frecvente	Stop cardiac Insuficiență cardiacă ^p
Tulburări vasculare		
	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială ^q Hipertensiune arterială
	Frecvente	Tromboză ^r

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Tuse ^s
	Frecvente	Insuficiență respiratorie ^t Hipoxie ^u Efuziune pleurală Edem pulmonar Dispnee ^v Inflamație nazală ^w
Tulburări gastro-intestinale		
	Foarte frecvente	Vărsături Diaree ^x Constipație Dureri abdominale ^y Greață
	Frecvente	Disfagie ^{****} Xerostomie ^z
Tulburări hepatobiliare		
	Foarte frecvente	Transaminaze crescute ^{aa}
	Frecvente	Hiperbilirubinemie ^{bb}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^{cc}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Disfuncție motorie ^{dd} Dureri musculo-scheletice ^{ee}
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		
	Frecvente	Insuficiență renală ^{ff}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Foarte frecvente	Febră ^{gg} Edem ^{hh} Oboseală ⁱⁱ Frisoane
	Frecvente	Durere
	Mai puțin frecvente	Sindrom de disfuncție multiplă de organe
Tulburări oculare		
	Frecvente	Deficiențe de vedere ^{jj}

* Reacții adverse la medicament au fost identificate din analiza cumulată a datelor de la 397 de pacienți adulți tratați cu Yescarta în cadrul studiilor ZUMA-1, ZUMA-5 și ZUMA-7 și a experienței de după punerea pe piață.

**Limfohistiocitoza hemofagocitică a fost raportată în stabilirea CRS.

***Hiperuricemia a fost identificată din analiza cumulată a datelor de la 227 de pacienți adulți tratați cu Yescarta în cadrul studiilor ZUMA-1 și ZUMA-5.

****Disfagia a fost raportată la stabilirea toxicității neurologice și a encefalopatiei.

Frecvență bazată pe parametri de laborator de Grad 3 sau mai mare

- Coagulopatie include coagulopatie, fibrinogenemie scăzută, fibrinogenemie crescută, coagulare intravasculară diseminată, hipofibrinogenemie, raport normalizat internațional crescut, nivel de protrombină scăzut, timp de protrombină prelungit
- Imunoglobuline scăzute include imunoglobulină G din sânge scăzută, hipogammaglobulinemie
- Scăderea apetitului alimentar include scădere a apetitului alimentar, hipofagie
- Deshidratare include deshidratare, hipovolemie
- Delir include delir, agitație, idei delirante, dezorientare, halucinație, agitație
- Tulburările afective includ comportament impulsiv, modificări de dispoziție, depresie, atac de panică
- Encefalopatia include encefalopatie, agrafie, alterarea stării de conștiință, amnezie, afazie, afonie, apraxie, tulburare cognitivă, stare confuzională, nivel scăzut al conștiinței, tulburări de atenție, disartrie, disgrafie, diskinezie, dispraxie, hipersomnie, sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imunitare, letargie, leucoencefalopatie, pierdere a conștiinței, tulburări de memorie, tulburări mentale, modificări ale statusului mental, encefalopatie metabolică, neurotoxicitate, discurs lent, somnolență, tulburări de vorbire, amorteire, encefalopatie toxică
- Tremor include tremor, titubație la nivelul capului
- Cefalee include cefalee, disconfort la nivelul capului, cefalee de tensiune
- Amețeală include amețeală, amețeală posturală, presincopă, sincopă, vertij

- k. Ataxie include ataxie, tulburări de echilibru, tulburări de mers
- l. Paralizie facială include paralizie facială, pareză facială
- m. Neuropatie periferică include neuropatie periferică, alofinie, radiculopatie cervicală, hiperestezie, hipoestezie, radiculopatie lombară, parestezie, neuropatie senzorială periferică, paralizia nervului perionier
- n. Tahicardie include tahicardie, sindromul tahicardiei posturale ortostatice, tahicardie sinusală
- o. Aritmie include aritmie, fibrilație atrială, flutter atrial, bloc atrioventricular, bradicardie, bloc complet de ramură dreapta, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, extrasistole, ritm cardiac crescut, ritm cardiac neregulat, bradicardie sinusală, extrasistole supraventriculare, tahicardie supraventriculară, aritmie ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară
- p. Insuficiență cardiacă include insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă acută, fracție de ejecție scăzută, cardiomiopatie de stres
- q. Hipotensiune arterială include hipotensiune arterială, sindromul de scurgere capilară, hipotensiune arterială diastolică, hipoperfuzie, hipotensiune arterială ortostatică
- r. Tromboză include tromboză, tromboză venoasă axilară, tromboză venoasă brahiocefalică, tromboză venoasă profundă, ocluzie la nivelul dispozitivului, embolie, tromboza venei jugulare, embolie periferică, ischemie periferică, embolie pulmonară, tromboză venoasă splenică, tromboză la nivelul dispozitivului
- s. Tuse include tuse, tuse productivă, sindromul tusei la nivelul căilor respiratorii superioare
- t. Insuficiență respiratorie include insuficiență respiratorie, insuficiență respiratorie acută
- u. Hipoxie include hipoxie, scădere a saturației oxigenului
- v. Dispnee include dispnee, dispnee la efort
- w. Inflamație nazală include rinită alergică, rinoree
- x. Diaree include diaree, colită, enterită
- y. Dureri abdominale includ dureri abdominale, disconfort abdominal, dureri în partea inferioară a abdomenului, dureri în partea superioară a abdomenului, sensibilitate abdominală, dispepsie, disconfort epigastric
- z. Xerostomie include xerostomie, uscăciune a buzelor
- aa. Transaminaze crescute includ transaminaze crescute, alanin-aminotransferază crescută, aspartat-aminotransferază crescută, enzime hepatice crescute, hipertransaminazemie
- bb. Hiperbilirubinemie crescută include hiperbilirubinemie, bilirubină din sânge crescută
- cc. Erupecie cutanată tranzitorie include erupție cutanată tranzitorie, deramită, dermatită alergică, dermatită buloasă, eritem, prurit, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată pustulară, urticarie
- dd. Disfuncție motorie include disfuncție motorie, contracții musculare involuntare, rigiditate musculară, spasme musculare, spasticitate musculară, întindere musculară, încordare musculară, convulsii musculare, slăbiciune musculară
- ee. Durere musculo-scheletică include durere musculo-scheletică, artralgie, artrită, durere de spate, durere de oase, durere în flanc, durere în zona inghinală, durere toracică de etiologie musculo-scheletică, mialgie, durere de gât, osteoartrită, durere la nivelul extremităților
- ff. Tulburările renale includ afecțiuni renale acute, creatinină din sânge crescută, insuficiență renală
- gg. Febră include hipertermie, pirexie
- hh. Edem include edem, edem facial, edem generalizat, edem localizat, edem genital, edem periferic, tumefiere periferică, tumefiere
- ii. Oboseală include oboseală, astenie, activitate redusă, stare generală de rău
- jj. Tulburări de vedere includ tulburări de vedere, hemianopie, vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

În ZUMA-1 și ZUMA-7, CRS a apărut la 92% dintre pacienți. Opt la sută (8%) dintre pacienți au experimentat CRS de grad 3 sau mai mult (grav, care a pus viața în pericol și letal). Durata mediană de instalare a fost de 3 zile (dintr-un interval de 1-12 zile), iar durata mediană de soluționare a fost de 7 zile (un interval cuprins între 2 și 58 zile). Nouăzeci și nouă la sută (99%) dintre pacienți și-au revenit după CRS. CRS nu a fost raportat la pacienții tratați cu terapie de asistență standard (SOCT) în cadrul studiului ZUMA-7.

În ZUMA-5, CRS a apărut la 77% dintre pacienți. Șase la sută (6%) dintre pacienți au experimentat CRS de grad 3 sau mai mare (grav, care a pus viața în pericol și letal). Durata mediană până la debut a fost de 4 zile (dintr-un interval de 1-11 zile), iar durata mediană de soluționare a fost de 6 zile (un interval cuprins între 1 și 27 zile). Nouăzeci și nouă la sută (99%) dintre pacienți și-au revenit după CRS.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) care pot fi asociate cu CRS au inclus pirexia (89%), hipotensiunea arterială (50%), tahicardia (47%), frisoane (30%) și hipoxia (24%). Reacțiile adverse grave care pot fi asociate cu CRS au inclus pirexie (12%), hipotensiune arterială (5%), hipoxie (3%), aritmie (3%), insuficiență cardiacă (2%), oboseală (2%), cefalee (2%), tahicardie (2%), stop cardiac (1%), dispnee (1%) și tahipnee (1%). Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Reacții adverse neurologice

În ZUMA-1 și ZUMA-7, reacțiile adverse neurologice au apărut la 63% dintre pacienți. Douăzeci și cinci la sută (25%) dintre pacienți au experimentat reacții adverse de grad 3 sau mai mult (grave sau care au pus viața în pericol). Toxicitățile neurologice au apărut în decursul primelor 7 zile de la perfuzie pentru 75% dintre pacienți. Durata mediană de instalare a fost de 6 zile (interval: 1-133 zile). Durata mediană de soluționare a fost de 10 zile, iar soluționarea a avut loc în decurs de 3 săptămâni pentru 66% dintre pacienți în urma perfuziei.

În ZUMA-5, reacțiile adverse neurologice au apărut la 57% dintre pacienți. Șaisprezece la sută (16%) dintre pacienți au experimentat reacții adverse de grad 3 sau mai mare (grave sau care au pus viața în pericol). Toxicitățile neurologice au apărut în decursul primelor 7 zile de la perfuzie pentru 65% dintre pacienți. Durata mediană până la debut a fost de 7 zile (interval: 1-177 zile). Durata mediană de soluționare a fost de 14 zile, iar soluționarea a avut loc în decurs de 3 săptămâni pentru 60% dintre pacienți în urma perfuziei.

Reacțiile adverse neurologice cele mai frecvente ($\geq 5\%$) au inclus encefalopatia (51%), tremorul (28%) și delirul (14%). Reacții adverse neurologice grave raportate la pacienți au inclus encefalopatie (18%), tremor (2%), delir (2%), hemipareza (1%) și convulsii (1%). În studiul ZUMA-7, encefalopatia și tremorul au fost raportate la 49% și 25% dintre pacienții tratați cu Yescarta comparativ cu 8% și respectiv, 1% dintre cei tratați cu SOCT.

Alte reacții adverse neurologice au fost raportate mai rar în studiile clinice și au inclus disfagie (3%), mielită (0,2%) și tetraplegie (0,2%).

Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Neutropenie febrilă și infecții

Neutropenia febrilă a fost observată la 10% dintre pacienți după perfuzia cu Yescarta. Infecțiile au apărut la 48% dintre pacienți. Infecții de Gradul 3 sau mai mare (grave, care au pus viața în pericol sau letale) au apărut la 19% dintre pacienți. Infecții patogene nespecificate, bacteriene și virale de Gradul 3 sau mai grave au apărut la 12%, 6% și respectiv 5% dintre pacienți. Locul cel mai frecvent întâlnit de instalare a infecției cu patogen nespecific a fost tractul respirator. În ZUMA-7, cazuri de neutropenie febrilă și infecție virală au fost raportate la 2% și, respectiv, 16% dintre pacienții tratați cu Yescarta, comparativ cu 27% și, respectiv, 5% dintre pacienții tratați cu SOCT. Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Citopenii prelungite

Neutropenii, anemii și trombocitopenii de Gradul 3 sau mai mare (inclusiv neutropenie febrilă) au apărut la 68%, 31% și respectiv 23% dintre pacienți. Neutropeniile, trombocitopeniile și anemiile prelungite (prezente încă în Ziua 30 sau cu instalare în Ziua 30 sau peste) de Gradul 3 sau mai mare au apărut la 26%, 12% și respectiv 6% dintre pacienți. În ZUMA-1, la momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, neutropeniile, trombocitopeniile și anemiile de Gradul 3 sau mai mare prezente după Ziua 93 au apărut la 11%, 7% și respectiv 3% dintre pacienți. În ZUMA-7, cazuri de neutropenie și trombocitopenie de Gradul 3 sau mai mare au fost raportate la 94% și, respectiv, 26% dintre pacienții tratați cu Yescarta, comparativ cu 51% și, respectiv 63% dintre cei tratați cu SOCT. Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemia a fost raportată la 15% dintre pacienții tratați cu Yescarta. Cumulativ, unui număr de 36 (33%) din 108 pacienți din ZUMA-1 li s-a administrat terapie cu imunoglobuline pe cale intravenoasă până la momentul analizei la 54 de luni, unui număr de 28 (16%) din 170 pacienți din ZUMA-7 li s-a administrat terapie cu imunoglobuline pe cale intravenoasă până la momentul analizei la 23,2 luni și unui număr de 33 (28%) din 119 subiecți din ZUMA-5 li s-a administrat terapie cu imunoglobuline pe cale intravenoasă la momentul analizei de monitorizare la 24 de luni. În ZUMA-7, scăderea nivelului de imunoglobuline a fost raportată la 11% dintre pacienții tratați cu Yescarta, comparativ cu 1% dintre pacienții tratați cu SOCT. Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Imunogenicitate

Imunogenicitatea medicamentului Yescarta a fost evaluată prin proba imunoabsorbției cu enzimă legată (ELISA) pentru detectarea anticorpilor de legătură împotriva FMC63, anticorpul original al CAR anti-CD19. Unsprezece din 278 pacienți (4%) au fost testați pozitiv preliminar pentru anticorpi anti-FMC63 înainte de a fi tratați cu Yescarta în ZUMA-1 și ZUMA-7, iar 1 pacient (1%) în ZUMA-7 testat negativ înainte de tratament, a avut rezultat pozitiv după tratament la analiza de triere ELISA. Rezultatele unei analize de confirmare pe bază de celule utilizând o porțiune extracelulară corect pliată și exprimată a CAR (ScFv, articulație și linker) au demonstrat că toți pacienții tratați cu Yescarta care au fost testați pozitiv în analiza de triere ELISA nu au prezentat anticorpi la toate momentele de testare. Nu există nicio dovadă că cinetica expansiunii inițiale și a persistenței Yescarta sau că siguranța și eficacitatea Yescarta au fost modificate la acești pacienți. În ZUMA-5, 13 din 116 pacienți (11%) testați pozitiv pentru anticorpi la analiza de triere ELISA înainte de a fi tratați cu Yescarta și 2 subiecți care au avut rezultate negative înainte de tratament au fost testați pozitiv după tratament. Rezultatele unei analize de confirmare pe bază de celule a demonstrat că toți pacienții tratați cu Yescarta care au avut un rezultat ELISA pozitiv au fost negativi la anticorpi înainte, în timpul și după tratament.

Grupe speciale de pacienți

Există experiență limitată privind administrarea Yescarta la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. În general, siguranța și eficacitatea au fost similare la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și la pacienții cu vârsta < 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu Yescarta. Rezultatele au fost compatibile la pacienții cu scor Grupul Estic de Cooperare Oncologică (ECOG) de 0 și 1 și între cele două sexe.

Experiența de după punerea pe piață

Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață includ status epileptic (0,3%), edem al măduvei spinării și ICANS.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date cu privire la semnele de supradozaj cu Yescarta.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX70

Mecanism de acțiune

Yescarta, un produs de imunoterapie cu celule T autologe modificate, se conectează la CD19, care formulează celulele canceroase și celulele B normale. În urma conexiunii dintre celulele T CAR anti-CD19 cu celulele țintă care exprimă CD19, domeniile costimulatoare CD28 și CD3-zeta activează cascade de semnale în aval, care provoacă activarea celulelor T, proliferarea, achiziția funcțiilor

efectoare și secreția de citokine și chemokine inflamatoare. Această secvență de evenimente duce la apoptoza și necroza celulelor țintă care exprimă CD19.

Efecte farmacodinamice

După perfuzarea medicamentului Yescarta, răspunsurile farmacodinamice au fost evaluate prin măsurarea creșterii tranzitorii de citokine, chemokine și alte molecule din sânge într-un interval de 4 săptămâni. Au fost analizate nivelurile de citokine și chemokine cum sunt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ și IL2R α . Creșterea maximă a fost observată în primele 14 zile după perfuzie, iar nivelurile au revenit în general la nivelul de bază în 28 zile.

Analizele efectuate pentru a identifica asocieri între nivelurile de citokine și apariția CRS sau evenimentelor neurologice au demonstrat că niveluri mai ridicate ulterioare perfuzării (vârf și ASC la o lună) de analiți imunomodulatori și proinflamatori au fost corelate cu evenimente adverse neurologice de Gradul 3 sau mai mare și CRS de Gradul 3 sau mai mare în ZUMA-1, ZUMA-7 și ZUMA-5.

Din cauza efectului asupra țintei în afara tumorii al medicamentului Yescarta, în urma tratamentului, este de așteptat o perioadă de aplazie a celulelor B. Din 73 de pacienți din ZUMA-1 cu probe evaluabile la momentul inițial, 40% au avut celule B detectabile; aplazia celulelor B observată la majoritatea pacienților la momentul inițial a fost atribuită terapilor anterioare. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 20% au avut celule B detectabile în Luna 3, iar 22% în Luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost observată prima oară în Luna 9 când 56% dintre pacienți au avut celule B detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 18, iar 77% în Luna 24. Din 141 de pacienți din ZUMA-7 cu probe evaluabile la momentul inițial, 57% au avut celule B detectabile. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 38% au avut celule B detectabile în Luna 3, iar 41% în Luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost evidentă în Luna 9 când 58% dintre pacienți au avut celule B detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 18, iar 84% în Luna 24. Din 113 de pacienți cu FL cu probe evaluabile la momentul inițial în ZUMA-5, 75% dintre pacienți au avut celule B detectabile. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 40% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 3. Recuperarea celulelor B s-a observat în timp, iar 61% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 24. Pacienților nu li s-a solicitat să fie monitorizați în urma progresiei, majoritatea pacienților cu probe evaluabile fiind astfel respondenți.

Eficacitate și siguranță clinică

DLBCL, PMBCL și DLBCL recidivat sau refractar derivate din limfom folicular după două sau mai multe linii de tratament sistemic (ZUMA-1)

Yescarta a fost administrat la un număr total de 108 pacienți într-un studiu în regim deschis, de fază 1/2, multicentric, cu un singur braț, la pacienți cu LNH agresiv r/r al celulelor B. Eficacitatea a fost bazată pe 101 pacienți în faza 2, care includea DLBCL confirmat histologic (N = 77), PMBCL (N = 8) sau DLBCL derivat din limfom folicular (N = 16) conform clasificării OMS 2008. În cadrul studiului ZUMA-1, DLBCL a inclus pacienți cu DLBCL nespecificat în alt mod (NOS), alte subtipuri de DLBCL și HGBL conform clasificării OMS 2016. Patruzeci și șapte pacienți au fost evaluați pentru statusul MYC, BCL-2, și BCL-6. La treizeci de pacienți a fost identificat DLBCL cu dublă expresie (supraexpresia MYC și a proteinei BCL-2); 5 dintre aceștia aveau HGBL cu rearanjamente genice pentru MYC, BCL-2 sau BCL-6 (expresie dublă sau triplă); iar 2 dintre aceștia aveau HGBL nespecificat în alt mod. Șaizeci și șase de pacienți au putut fi evaluați pentru clasificări ale celulei de origine (germinal central cu celule de tip B (GCB) sau cu celule de tip B activate (ABC). Dintre aceștia, 49 pacienți aveau tipul GCB și 17 pacienți aveau tipul ABC.

Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani, cu boala refractară definită ca afecțiune progresivă (AP) sau afecțiune stabilă (AS) ca cel mai bun răspuns la ultima linie de terapie, sau progresie a afecțiunii în 12 luni după transplantul autolog de celule stem (TACS). Pacienții care erau refractari la chimioterapie

sau cei a căror afecțiune a recidivat după două sau mai multe linii de terapie sistemică nu erau eligibili în general pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Pacienții trebuie să fi primit înainte terapie cu anticorpi anti-CD20 și un regim cu antraciclina. Pacienții cu un limfom al SNC, cu istoric de transplant de celule stem (TCS) alogenic sau care au făcut terapie CAR anti-CD19 sau alte terapii cu celule T modificate genetic au fost excluși. Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC (cum sunt crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară), cu fracție de ejecție cardiacă mai mică de 50% sau saturație a oxigenului din aer mai mică de 92%, sau afecțiune autoimună ce necesită imunosupresie sistemică, nu au fost eligibili. Durata mediană de monitorizare a fost de 63,1 luni (încă în curs). În tabelul 4 este prezentat un rezumat al datelor demografice ale pacienților.

Tabelul 4: Rezumatul datelor demografice pentru ZUMA-1 faza 2 (analiză la 12 luni)

Categorie	Toți pacienții cu leucafereză (IdT) Cohortă 1 + 2 (N = 111)	Toți pacienții tratați (IdTm) Cohortă 1 + 2 (N = 101)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Sexul masculin	69%	67%
<i>Rasă</i>		
Albă	85%	86%
Asiatică	4%	3%
Neagră	4%	4%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Numărul median al tratamentelor precedente (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacienți cu boală refractară la ≥ 2 linii de tratament precedente	77%	76%
Pacienți cu recidive în decurs de 1 an de la TCSH autolog	20%	21%
Pacienți cu indice de prognostic internațional 3/4	46%	46%
Pacienți cu stadiul de boală III/IV	85%	85%

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg după regimul de chimioterapie prin depleție limfocitară cu ciclofosamidă intravenoasă 500 mg/m² și fludarabină intravenoasă 30 mg/m² cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta. Chimioterapia asociată între leucafereză și chimioterapia cu depleție limfocitară nu a fost permisă. Toți pacienții au fost spitalizați pentru observare timp de minim 7 zile după perfuzia cu Yescarta.

Din 111 pacienți care au efectuat leucafereză, 101 au primit Yescarta. Nouă pacienți nu au fost tratați, în principal din cauza unei afecțiuni progresive sau a evenimentelor adverse grave după înscriere și înainte de transmiterea celulelor. Unul din 111 pacienți nu a primit medicamentul din cauza unei probleme de producție. Durata mediană între leucafereză și administrarea medicamentului a fost de 17 zile (interval: între 14 și 51 de zile), iar durata mediană între leucafereză și perfuzie a fost de 24 de zile (interval: între 16 și 73 de zile). Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Intenția de tratament (IdT) a fost definită ca toți pacienții cărora li s-a efectuat leucafereză. IdTm a fost definită ca toți pacienții cărora li s-a administrat Yescarta.

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns obiectiv (RRO). Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului (DDR), rata de supraviețuire globală (RSG) și gravitatea evenimentelor adverse. RRO a fost prespecificată pentru testare la primii 92 de pacienți tratați și a fost semnificativ mai mare decât rata prespecificată de 20% ($P < 0,0001$).

În analiza principală, pe baza populației cu intenție de tratament modificată (IdTm) (perioada de monitorizare minimă de 6 luni), RRO a fost de 72%, iar rata de răspuns complet (RC) a fost de 51%, conform determinării efectuate de o comisie de evaluare independentă. În analiza de monitorizare la 12 luni (Tabelul 5), RRO a fost de 72%, iar rata RC a fost de 51%. Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 6,3 luni). DR a fost superioară la pacienții care au obținut un RC în

comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns dintre RP. Dintre cei 52 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au avut o AS, iar 9 au avut un RP la evaluarea tumorii inițiale, care a devenit RC abia după 6,5 luni. Rezultatele RRO în cadrul subtipurilor PMBCL și DLBCL dezvoltat din limfom folicular au fost de 88% în ambele cazuri. Ratele RC au fost de 75% și, respectiv, de 56%. La 111 pacienți din populația cu IdT, RRO a fost de 66% și RC a fost de 47%. Alte rezultate au corespuns celor ale populației cu IdTm.

În analiza de monitorizare la 24 de luni, pe baza populației IdTm (rezultate furnizate de o comisie de evaluare independentă), ratele RRO și RC au fost de 74% și respectiv 54%. Durata mediană de răspuns a fost de 1,0 luni (interval: între 0,8 și 12,2 luni). DR a fost superioară la pacienții care au obținut un RC în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns de RP (Tabelul 5). Dintre cei 55 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au avut o AS, iar 10 au avut un RP la evaluarea tumorii inițiale, care au devenit RC abia după 12 luni după perfuzia cu Yescarta. Durata mediană de răspuns și rata mediană de SG nu au fost obținute (Tabelul 5). În cadrul unei analize de 36 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 39,1 luni), rata mediană de SG a fost de 25,8 luni, cu 47 de pacienți (47%*) încă în viață. În cadrul unei analize de 48 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 51,1 luni), rata mediană de SG a fost de 25,8 luni, cu 43 de pacienți (44%*) încă în viață. În cadrul unei analize de monitorizare de 60 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 63,1 luni), rata mediană de supraviețuire globală a fost de 25,8 luni, cu 42 de pacienți (43%*) încă în viață.

*Estimările Kaplan-Meier pentru RSG pe parcursul a 3, 4 și 5 ani au fost de 47%, 44% și respectiv 43%.

În faza 1 din ZUMA-1, au fost tratați 7 pacienți. Cinci pacienți au răspuns, inclusiv 4 RC. În cadrul analizei de monitorizare la 12 luni, 3 pacienți au rămas cu RC timp de 24 de luni după perfuzia cu Yescarta. La momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, acești 3 pacienți au rămas cu RC la 30 și 35 de luni după perfuzia cu Yescarta.

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor de eficiență pentru studiul ZUMA-1 faza 2

Categorie	Toți pacienții cu leucăfereză (IdT) Cohortă 1 + 2 (N = 111)		Toți pacienții tratați (IdTm) Cohortă 1+2 (N = 101)	
	analiză la 12 luni	analiză la 24 de luni	analiză la 12 luni	analiză la 24 de luni
RRO (%) [ÎI 95%]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
RC (%)	47	50	51	54
Durata răspunsului ^a , mediană (interval) în luni	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Durata răspunsului ^a , RC, mediană (interval) în luni	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Rată de supraviețuire globală, mediană (luni) [CI 95%]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
RSG la 6 luni (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
RSG la 9 luni (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
RSG la 12 luni (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
RSG la 24 de luni (%) [95% CI]	Nu se aplică	47,7 (38,2, 56,7)	Nu se aplică	50,5 (40,4, 59,7)

NE = nu se poate estima (nu a fost obținut)

a Durata răspunsului a fost cenzurată la momentul transplantului cu celule stem (TCS) pentru pacienții cărora li s-a efectuat TCS pe durata răspunsului

Notă: Analiza la 12 luni a avut o durată mediană de monitorizare de 15,1 luni. Analiza la 24 de luni a avut o durată mediană de monitorizare de 27,1 luni. Rata de supraviețuire globală face trimitere la perioada de timp care începe cu data leucofereziei (IdT) sau a perfuziei Yescarta (IdTm) până în momentul decesului, indiferent de cauză.

SCHOLAR-1

A fost desfășurată o analiză cumulată, retrospectivă, la nivel de pacient, a rezultatelor LHN agresiv refractar (N = 636) (Crump et al., 2017) pentru obținerea confirmării ratei de răspuns cu control prespecificat de 20% și contextul istoric pentru interpretarea rezultatelor ZUMA-1. Analiza a inclus

pacienți care nu au avut niciun răspuns (AS sau AP) la ultima linie de terapie sau a căror afecțiune a recidivat în termen de 12 luni după TACS. S-au evaluat răspunsul și supraviețuirea după tratament cu terapia de îngrijire standard disponibilă. RRO a fost de 26% [95% ÎI (21, 31)] iar rata RC a fost de 7% [95% ÎI (3, 15)], cu o RSG mediană de 6,3 luni.

DLBCL și HGBL care recidivează în decurs de 12 luni de la încheierea tratamentului sau care este refractar la chimioterapie de primă linie (ZUMA-7)

Eficacitatea și siguranța Yescarta la pacienți adulți cu limfom cu celule B mari (LBCL) r/r au fost demonstrate într-un studiu multicentric de fază 3, randomizat, deschis (ZUMA-7). Pacienții înrolați au fost diagnosticați predominant cu subtipuri de boală DLBCL și HGBL pe baza clasificării OMS din 2016 și tuturor pacienților li s-a administrat chimioterapie de primă linie pe bază de rituximab și antraciclină. În total, 359 pacienți au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a li se administra o singură perfuzie de Yescarta sau pentru a li se administra SOCT (definită ca 2 – 3 cicluri de chimioterapie standard [R-ICE, R-DHAP sau R-DHAX, R-ESHAP sau R-GDP] urmată de terapie cu doză mare [HDT] și transplant autolog de celule stem [ASCT] la cei cu răspuns la boală).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de răspunsul la terapia de primă linie (principal refractar vs. recidivat ≤ 6 luni de la terapia de primă linie vs. recidivat la > 6 și ≤ 12 luni de la terapia de primă linie) și Indexul de prognostic internațional (IPI) ajustat în funcție de vârstă, de a doua linie (0 - 1 vs 2 - 3) conform analizei la momentul trierii. Studiul a exclus HSCT anterior, celulele maligne din lichidul cefalorahidian detectabile sau metastazele cerebrale, status de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 sau mai mare, precum și orice istoric de limfom al sistemului nervos central. Pacienții cu infecții active sau grave au fost excluși; cu toate acestea, pacienții cu infecție simplă a tractului urinar și faringită bacteriană fără complicații au fost incluși dacă au răspuns la tratamentul activ.

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg (doză maximă: 2×10^8 celule) după regimul de chimioterapie prin depleție limfocitară. Regimul de depleție limfocitară a constat în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 500 mg/m² și fludarabină 30 mg/m² intravenos, ambele administrate cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta. Terapia de consolidare de modificare care nu se adresează bolii, limitată la corticosteroizi, a putut fi administrată între leucafereză și chimioterapia prin depleție limfocitară la pacienții cu morbiditate mare la triere.

În populația de studiu generală, vârsta mediană a fost 59 ani (interval: 21 – 81 ani); 66% au fost bărbați și 83% au fost de rasă caucaziană. Șaptezeci și patru la sută din pacienți prezentau LBCL refractar și 26% din pacienți au recidivat în decurs de 12 luni de la terapia de primă linie. Pacienții au prezentat un scor IPI ajustat în funcție de vârstă de a doua linie de 0-1 (55%) sau 2-3 (45%) și un status de performanță ECOG de 0 (54%) sau 1 (46%). Durata medie a studiului a fost de 24,9 luni.

Pacienții din brațele cu Yescarta și SOCT au fost clasificați drept DLBCL NOS/fără altă clasificare posibilă (126 pacienți și respectiv 120 pacienți); DLBCL ce derivă din limfomul folicular (19 pacienți și respectiv 27 pacienți); HGBL cu rearanjări *MYC*, *BCL2*, și/sau *BCL6* (dublu și triplu hit) (31 pacienți și respectiv 25 pacienți) sau HGBL NOS, (1 pacient în brațul SOCT); restul de subiecți au fost clasificați drept neconfirmat, lipsă sau altele.

Din cei 180 pacienți randomizați pentru a primi Yescarta, 178 au fost supuși leucoferezei și 170 au fost tratați cu Yescarta. Dintre pacienții tratați, 60 (33%) au primit terapie cu corticosteroizi de consolidare. Nu au existat erori de fabricare. Opt pacienți (4%) nu au fost tratați în urma leucoferezei, în special datorită bolii progresive, evenimentelor adverse grave sau decesului. Timpul mediu între leucafereză și eliberarea produsului a fost de 13 zile (interval: 10 - 24 zile) și între leucafereză și perfuzia cu Yescarta a fost de 26 zile (interval: 16 - 52 zile). Doza medie a fost 2.0×10^6 anti-CD19 CAR T celule/kg. Toți cei 170 pacienți cărora li s-a administrat Yescarta au fost monitorizați într-o unitate medicală timp de minimum 7 zile. Din cei 179 de pacienți randomizați pentru a li se administra SOCT, 36% au primit HDT-ASCT și 56% dintre pacienți au primit imunoterapie celulară după ce nu a existat niciun răspuns sau după recidivă în urma randomizării cu SOCT.

Obiectivul principal final a fost supraviețuirea fără evenimente (EFS), așa cum s-a stabilit de o analiză centrală în regim orb. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populația generală este prezentat în Tabelul 6 și curba Kaplan-Meier pentru EFS este prezentată în Figura 1. EFS la 24 luni a fost 40,5% [II 95%: 33,2, 47,7] în brațul cu Yescarta și 16,3% [II 95%: 11,1, 22,2] în brațul cu SOCT. Supraviețuirea medie fără progresia bolii (SFP) în brațul cu Yescarta a fost 14,7 luni (II 95%: 5,4, NE) comparativ cu 3,7 luni (II 95%: 2,9, 5,3) în brațul cu SOCT (HR: 0,490 [II 95%: 0,368, 0,652]). Eficacitatea constantă a fost observată în subgrupurile selectate, inclusiv răspunsul la terapia de primă linie, scorul IPI ajustat în funcție de vârstă de a doua linie, statusul de performanță ECOG, vârstă, statusul de limfom dublu expresor și subtipul de boală HGBL. La o analiză interimară prespecificată la momentul analizei principale a EFS, datele privind supraviețuirea generală nu au fost mature. Dintre pacienții cu HGBL conform laboratorului central, Yescarta a demonstrat o îmbunătățire a EFS comparativ cu SOCT (HR: 0,285 [II 95%: 0,137, 0,594]). RRO a fost 81% (II 95%: 62,5%, 92,5%) și rata CR a fost 68% (II 95%: 48,6%, 83,3%) la pacienții tratați cu Yescarta comparativ cu 42% (II 95%: 23,4%, 63,1%) și respectiv 23% (II 95%: 9,0%, 43,6%) în brațul SOCT.

Tabelul 6. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea pentru ZUMA-7 (analiză primară)

	Yescarta N = 180	Terapie de asistență standard N = 179
Supraviețuire fără evenimente		
Număr de evenimente (%)	108 (60)	144 (80)
Medie, luni [II 95%] ^a	8,3 [4,5, 15,8]	2,0 [1,6, 2,8]
Raport de risc stratificat [II 95%]	0,398 [0,308, 0,514]	
Valoare p log-rank stratificată	<0,0001	
Rată de răspuns obiectiv (%) [II 95%]	83 [77,1, 88,5]	50 [42,7, 57,8]
Risc relativ [II 95%]	5,31 [3,08, 8,90]	
Valoare p test CMH stratificată	<0,0001	
Rată de răspuns complet (%)	65 [57,6, 71,9]	32 [25,6, 39,8]
Rată de răspuns parțial (%)	18 [13,0, 24,8]	18 [12,6, 24,3]

II, interval de încredere; NE, nu se poate estima; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Metoda Kaplan-Meier.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente în ZUMA-7

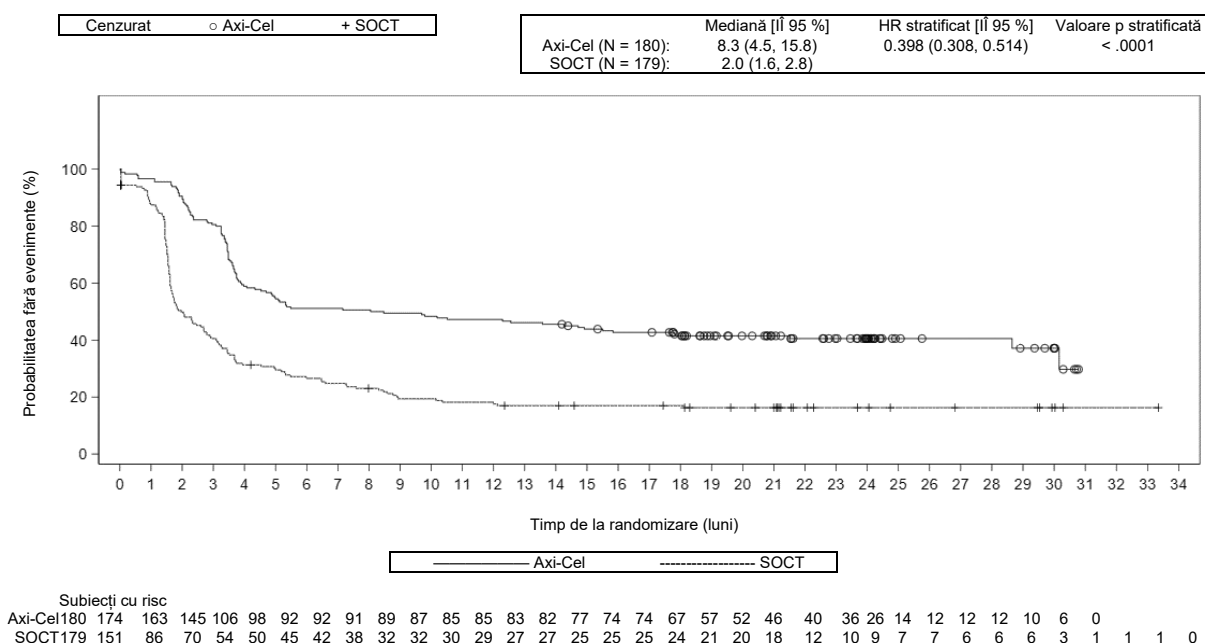
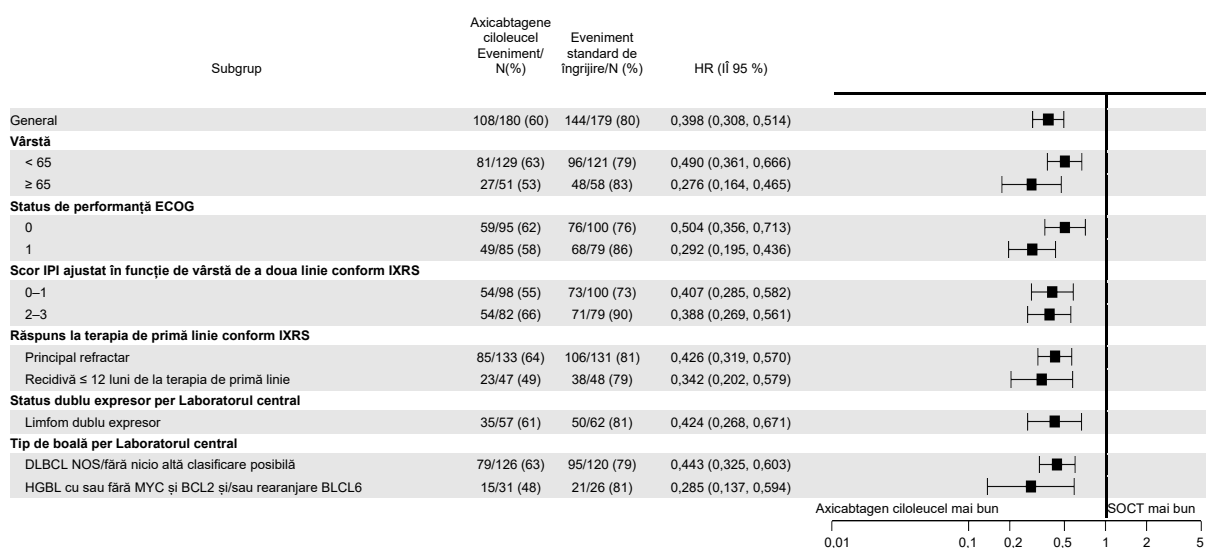


Figura 2. Curba Forest pentru supraviețuire fără evenimente în subgrupurile selectate din ZUMA-7



Î, interval de încredere; IxRS, voce/sistem de răspuns web interactiv

Tipul de boală conform laboratorului central a fost confirmat la 303 din 359 pacienți, iar pacienții rămași au fost clasificați de laboratorul central drept neconfirmat, lipsă sau altele.

FL recidivat sau refractar după trei sau mai multe linii de terapie sistemică (ZUMA-5)

Eficacitatea și siguranța Yescarta la pacienții adulți cu FL au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază 2 cu un singur braț, deschis, la pacienții cu FL r/r, pe baza clasificării OMS 2016.

Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani, cu boala refractară după 2 sau mai multe linii de terapie anterioare. Terapia anterioară trebuie să fi inclus un anticorp monoclonal anti-CD20 asociat cu un agent alchilant (anticorpul anti-CD20 cu un singur agent nu a fost luat în calcul drept linie de terapie pentru eligibilitate). Pacienții cu afecțiune stabilă (AS) (fără recidivă) > 1 an de la finalizarea ultimei terapii nu au fost considerați eligibili. Pacienții cu un limfom al SNC, cu istoric de transplant de celule stem (TCS) alogenic sau care au făcut terapie CAR anti-CD19 sau alte terapii anterioare cu celule T modificate genetic au fost excluși. Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC (cum sunt crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară), cu fracție de ejeție ventriculară stângă mai mică de 50% sau saturație a oxigenului din aer mai mică de 92%, sau afecțiune autoimună ce necesită imunosupresie sistemică, nu au fost eligibili. Studiul a exclus pacienții cu infecții active sau grave și pacienții cu FL de Gradul 3b. Durata mediană reală de monitorizare a fost de 25,9 luni (interval între 0,3 și 44,3 luni, încă în curs). În tabelul 7 este prezentat un rezumat al datelor demografice ale pacienților.

La momentul analizei principale au fost înrolați în total 122 de pacienți cu FL (mai exact, *cu leucafereză*), inclusiv 75 de pacienți cărora li s-au administrat 3 sau mai multe linii de terapie anterioară. În perioada dintre data limită de colectare pentru datele analizei principale și data limită de colectare a datelor pentru analiza de monitorizare la 24 de luni, nu au fost înrolați sau tratați cu Yescarta pacienți suplimentari.

Tabelul 7: Rezumatul datelor demografice pentru pacienții cu FL din ZUMA-5 (analiză la 24 luni)

Categorie	Toți pacienții cu leucafereză (N = 122)	Toți pacienții cu leucafereză cu > 3 linii de tratament (N = 75*)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30%	31%
Sexul masculin	60%	63%
<i>Rasă</i>		
Albă	93%	93%
Asiatică	2%	4%
Neagră	2%	1%
<i>Status ECOG</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Încărcătură tumorală mare, așa cum este definită de criteriile GELF	52%	57%
Numărul median al tratamentelor precedente (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacienți cu boală refractară la ≥ 2 linii de tratament precedente	30%	24%
Pacienți cu stadiul de boală III/IV	86%	86%
Pacienți cu transplant de celule stem autologe anterior	25%	29%
Inhibitor P13K anterior	26%	40%
Timp până la recidivă de la primul tratament asociat de chimioterapie anti-CD20 < 24 luni	54%	51%

* Toți pacienții cu diagnostic confirmat local, inclusiv 60 de pacienți cu diagnostic confirmat centralizat. Număr de pacienți cu leucafereză (n = 75) și tratați (n = 73).

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg după regimul de chimioterapie prin depleție limfocitară cu ciclofosamidă intravenoasă 500 mg/m^2 și fludarabină intravenoasă 30 mg/m^2 , ambele administrate cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta. Toți pacienții au fost spitalizați pentru observare timp de minim 7 zile după perfuzia cu Yescarta. Administrarea și monitorizarea Yescarta este similară în ZUMA-1 și ZUMA-5.

S-a efectuat analiza principală când cel puțin 80 de pacienți cu FL înrolați consecutiv au fost monitorizați cel puțin timp de 12 luni de la evaluarea primului răspuns. Criteriul principal de evaluare a fost RRO. Criteriile secundare de evaluare au inclus rata RC, RRO și CR la pacienții cărora li s-au administrat 3 sau mai multe linii de tratament anterior, DR, RSG și SFP și incidența evenimentelor adverse. Trei din cei 122 de pacienți cu FL înrolați la momentul analizei principale nu au fost tratați, în special din cauză că erau neeligibili, prezentând RC anterior sau deces anterior tratamentului.

S-a realizat o analiză de monitorizare de 24 luni când cel puțin 80 de pacienți cu FL prezentau o monitorizare minimă de 24 de luni după perfuzie.

În ceea ce privește analiza de monitorizare la 24 de luni, niciun alt pacient nu a fost supus operațiunii de leucafereză, și nici nu a fost tratat cu Yescarta. Nu a avut loc nicio eroare de fabricare. Durata mediană între leucafereză și eliberarea medicamentului a fost de 12 zile (interval: între 10 și 37 de zile), iar durata mediană între leucafereză și administrare a fost de 17 de zile (interval: între 13 și 72 de zile), iar între leucafereză și perfuzia cu Yescarta a fost de 27 de zile (interval: între 19 și 330 zile). Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg.

La momentul datei limită pentru efectuarea analizei principale erau înrolați 122 de pacienți cu FL. Din cei 75 de pacienți cu FL înrolați care au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, RRO a fost de 91%, iar rata RC a fost de 77%.

Analiza de monitorizare la 24 de luni a fost realizată pe 122 de pacienți cu FL înrolați, iar 119 dintre acești pacienți au fost tratați cu Yescarta. Dintre cei 122 de pacienți cu FL înrolați, 75 au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, rezultând o RRO de 91% și o rată a RC de 77%. Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 3,1 luni), DR mediană a fost de 38,6 luni, iar

proporția subiecților cu răspuns care au avut în continuare un răspuns a fost de 62% în Luna 24. Douăzeci și nouă din 75 de pacienți cu FL care au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament au obținut RP, dintre care 19 au obținut ulterior RC. Analiza de subgrup a inclus RRO la pacienții care erau refractari (88%), scorul FLIPI ≥ 3 (94%), încărcătura tumorală mare (91%), progresia bolii în decurs de 24 de luni de la prima imunoterapie (89%) și tratamentul anterior cu inhibitor PI3K (90%). Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru pacienții cu FL cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament sunt rezumate în tabelul 8.

Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor de eficiență pentru toți pacienții cu FL înrolați în ZUMA-5 cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament (analiza la 24 de luni)

Categorie	Toți pacienții cu leucafereză (IdT) N = 75*
RRO ^a , (%) [ÎI 95%]	91% (82, 96)
RC, (%)	77%
RP, (%)	13%
Durata răspunsului ^b , mediană în luni [ÎI 95%] (interval)	38,6 (24,7, NE) (0,0, 38,6)
Răspuns în curs (n)	42
Rată de remisie continuă ^b % [ÎI 95%]	
la 12 luni	79,5 (67,2, 87,6)
la 18 luni	75,5 (62,5, 84,6)
la 24 luni	67,6 (52,7, 78,7)

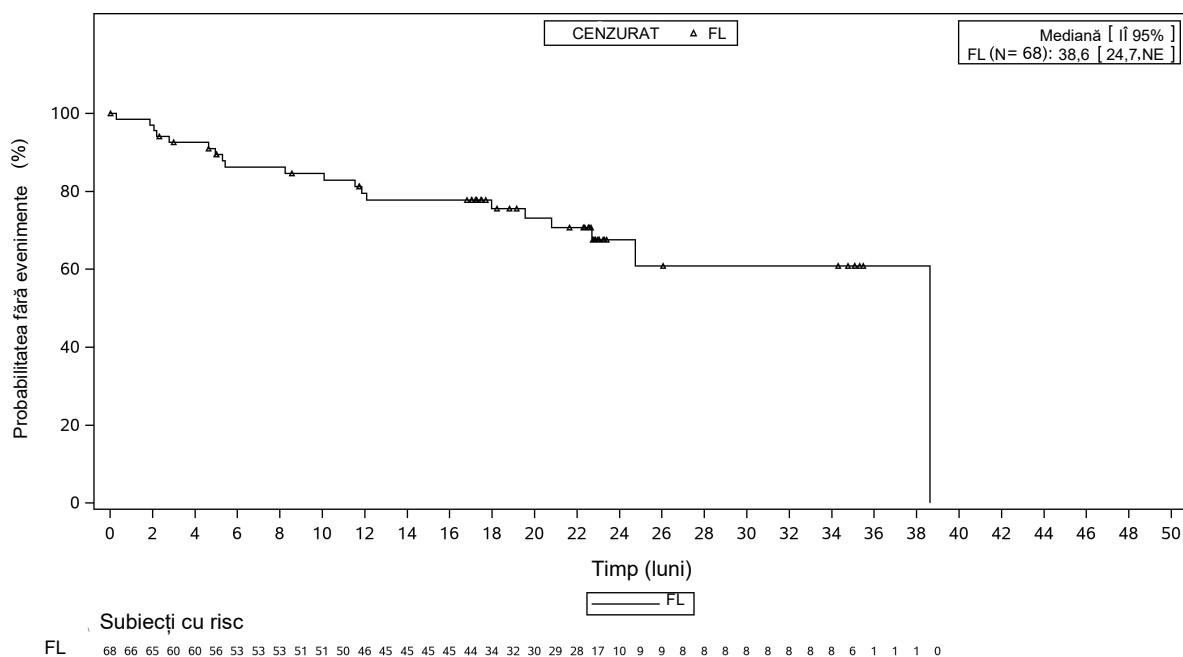
ÎI, interval de încredere; NE, nu se poate estima; RRO, răspuns obiectiv, RC, răspuns complet, RP, răspuns parțial

a. În conformitate cu Clasificarea Grupului de Lucru Internațional Lugano (Cheson 2014), așa cum s-a evaluat de Comisia de Analiză Radiologică Independentă.

b. Măsurat de la data primului răspuns obiectiv până la data progresiei sau decesului

* Toți pacienții cu diagnostic confirmat local, inclusiv 60 de pacienți cu diagnostic confirmat centralizat. Număr de pacienți cu leucafereză (n = 75) și tratați (n = 73).

Figura 3 DR Kaplan Meier în toate seturile cu leucafereză, pacienți cu răspuns obiectiv (pacienți cu FL cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, analiza la 24 de luni, comisia de analiză independentă)



Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Yescarta în toate subseturile populației de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmului cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Yescarta conține celule T autologe umane. Produsele reziduale anticipate sunt produse tipice de degradare celulară date de mecanismele de epurare celulară normală. Se așteaptă astfel ca celulele T CAR perfuzate să fie eliminate în timp.

Cinetică celulară

În urma perfuziei cu Yescarta, celulele T CAR anti-CD19 au demonstrat o expansiune rapidă inițială, urmată de un declin până aproape de nivelurile inițiale în timp de până la 3 luni. Nivelurile maxime de celule T CAR anti-CD19 au apărut în primele 7-14 zile după ziua în care s-a efectuat perfuzia cu Yescarta. Vârsta (interval: 21 – 80 ani) și sexul nu au avut un impact semnificativ asupra nivelurilor maxime ale Yescarta.

În rândul pacienților din ZUMA-1, nivelul maxim median de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost de 38,3 celule/ μ L (interval: 0,8-1513,7 celule/ μ L), care a scăzut la o mediană de 2,1 celule/ μ L într-o lună (interval: 0-167,4 celule/ μ L) și la o mediană de 0,4 celule/ μ L în 3 luni (interval: 0-28,4 celule/ μ L) după perfuzia cu Yescarta. În rândul pacienților din ZUMA-7, nivelul maxim median de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost de 25,84 celule/ μ L (interval: 0,04-1173,25 celule/ μ L), care a scăzut până aproape de nivelul inițial la pacienții care au putut fi evaluați până la 3 luni (0,35 celule/ μ L; interval: 0,00-28,44 celule/ μ L), dar au fost în continuare detectabile la 12 din 30 dintre pacienții care au putut fi evaluați până la 24 de luni după tratament.

În rândul pacienților din ZUMA-5 cu FL, nivelul maxim median de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost de 37,6 celule/ μ L (interval: 0,5-1415,4 celule/ μ L). Timpul median până la nivelul maxim pentru celulele T CAR anti-CD19 din sânge a fost de 8 zile după perfuzie (interval: 8 până la 371 zile). În 3 luni, nivelul celulelor T CAR anti-CD19 a scăzut aproape până la nivelurile inițiale la o mediană de 0,3 celule/ μ L (interval: 0-15,8 celule/ μ L).

În rândul pacienților din ZUMA-1, numărul de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost asociat pozitiv cu răspunsul obiectiv (RC sau RP). Nivelul median maxim al celulelor T CAR anti-CD19 ale pacienților cu răspuns (N = 71) a fost cu 216% mai mare, comparativ cu nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (N = 25) (43,6 celule/ μ L *versus* 20,2 celule/ μ L). ASC₀₋₂₈ mediană la pacienții cu răspuns (N = 71) a fost de 253% din nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (N = 25) (562,0 zile \times celule/ μ L *versus* 222,0 zile \times celule/ μ L).

În rândul pacienților din ZUMA-7, numărul de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost asociat pozitiv cu răspunsul obiectiv (RC sau RP). Nivelul median maxim al celulelor T CAR anti-CD19 ale pacienților cu răspuns (n=142) a fost cu 275% mai mare, comparativ cu nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (n=20) (28,9 celule/ μ L *versus* 10,5 celule/ μ L). ASC₀₋₂₈ mediană la pacienții cu răspuns (n=142) a fost cu aproximativ 417% mai mare comparativ cu nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (n=20) (292,9 zile \times celule/ μ L *versus* 70,1 zile \times celule/ μ L).

În rândul pacienților cu FL din ZUMA-5, nivelul celulelor T CAR anti-CD19 maxim la pacienții cu răspuns (n=112) comparativ cu pacienții fără răspuns (n=5) a fost de 38,0 celule/ μ L și respectiv 31,3 celule/ μ L. ASC₀₋₂₈ mediană la pacienții cu răspuns comparativ cu pacienții fără răspuns a fost 454,8 celule/ μ L \cdot zi și respectiv 247,1 celule/ μ L \cdot zi.

Nu au fost efectuate studii cu Yescarta la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Yescarta conține celule T umane modificate, prin urmare, nu există probe reprezentative *in vitro*, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* care să poată aborda în mod corect caracteristicile toxicologice ale medicamentului uman. Astfel, studiile toxicologice tradiționale folosite pentru dezvoltarea medicamentelor nu au fost efectuate.

Nu a fost efectuat niciun studiu de carcinogenicitate sau genotoxicitate cu medicamentul Yescarta.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor medicamentului Yescarta asupra fertilității, reproducerii și dezvoltării.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS10 (conține DMSO)
Clorură de sodiu
Albumină umană

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

Stabilitatea Yescarta după finalizarea decongelării este de maximum 3 ore la temperatura camerei (25 °C). Cu toate acestea, perfuzia Yescarta trebuie administrată în interval de 30 minute de la finalizarea decongelării, iar durata totală de perfuzie cu Yescarta nu trebuie să depășească 30 minute.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pungile cu Yescarta trebuie păstrate în nitrogen lichid în faza de vapori (≤ -150 °C) și trebuie să rămână congelate până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a se asigura că celulele autologe sunt disponibile pentru administrarea la pacient. A nu se recongela după decongelare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă de criostocare din etilen-acetat de vinil cu tub suplimentar sigilat și două porturi de perforare disponibile, care conține dispersie de celule aproximativ 68 ml.

Fiecare pungă de criostocare este ambalată individual într-o casetă de transport.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Iradieră ar putea determina inactivarea medicamentului.

Precauții care trebuie înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Yescarta trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Yescarta trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita transmiterea potențială de boli infecțioase

Pregătire înainte de administrare

- Verificați dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta Yescarta.
- Punga de Yescarta nu trebuie să fie scoasă din caseta metalică în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- După ce se confirmă ID-ul pacientului, scoateți punga de Yescarta din caseta metalică.
- Verificați dacă informațiile pacientului de pe eticheta casei metalice corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă.
- Inspectați punga medicamentului pentru a nu prezenta daune ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, urmați instrucțiunile locale pentru manipularea deșeurilor de materiale biologice de proveniență umană (sau contactat imediat Kite).

Decongelare

- Puneți punga pentru perfuzie într-o altă pungă.
- Decongelați Yescarta la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Amestecați ușor conținutul pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, continuați să amestecați conținutul pungii. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Yescarta nu trebuie spălat, răsturnat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzare. Decongelarea durează în jur de 3-5 minute.
- După decongelare, Yescarta este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de până la 3 ore. Cu toate acestea, perfuzia cu Yescarta trebuie să înceapă în decurs de 30 de minute după finalizarea decongelării.

Administrare

- Nu trebuie utilizat un filtru de depleție leucocitară.
- Înaintea perfuziei și pe durata perioadei de monitorizare trebuie să fie disponibile tocilizumab și echipament de urgență. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, trebuie să fie disponibile înainte de perfuzare măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Pentru administrarea Yescarta se recomandă accesul venos central.
- Doar pentru utilizare autologă.
- Verificați ca identitatea pacientului să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga cu Yescarta.
- Amorsați tubulatura cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% (sodiu 0,154 mmol per ml) înainte de perfuzare.
- Perfuzati întregul conținut al pungii de Yescarta în decurs de 30 minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Agitați ușor conținutul pungii în timpul administrării perfuziei cu Yescarta, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular.
- După perfuzarea întregului conținut al pungii, clătiți tubulatura la aceeași rată de perfuzare cu soluție de clorură de sodiu 0,9% (sodiu 0,154 mmol per ml), pentru a vă asigura că se administrează întregul conținut de Yescarta.

Expunerea accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană. Suprafețele de lucru și materialele care se poate să fi intrat în contact cu Yescarta trebuie decontaminate cu dezinfectantul adecvat.

Precauții ce trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele reziduale care au intrat în contact cu Yescarta (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor biologice de proveniență umană.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2018

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Statele Unite ale Americii

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor medicamentului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscurilor (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscurilor, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumab și calificarea centrului

DAPP trebuie să se asigure că spitalele și centrele asociate acestora care distribuie Yescarta sunt calificate în conformitate cu programul de distribuție controlată agreat astfel:

- asigurând accesul imediat, în centru, la o doză de tocilizumab per pacient, anterior perfuzării Yescarta. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea anterioară a fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.
- asigurându-se că profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratamentul pacientului au finalizat programul educativ.

Program educativ – Înainte de lansarea Yescarta în fiecare stat membru, DAPP împreună cu autoritatea națională competentă trebuie să ajungă la un acord privind conținutul și formatul materialelor educative.

Program educativ pentru profesionistul din domeniul sănătății (PDDS)

DAPP se va asigura că în orice stat membru în care Yescarta este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății despre care se anticipează că vor prescrie, distribui sau administra Yescarta li se va pune la dispoziție un document îndrumător pentru:

- facilitarea identificării CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea abordării terapeutice a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- asigurarea monitorizării adecvate a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea furnizării tuturor informațiilor relevante pentru pacienți
- asigurarea faptului că reacțiile adverse sunt raportate în mod adecvat și precis
- asigurarea faptului că sunt furnizate instrucțiuni detaliate cu privire la procedura de decongelare
- înaintea tratării unui pacient, se va asigura că există disponibilitatea a cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient, în cadrul centrului; În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.

Program educativ pentru pacient

Pentru a informa și pentru a le explica pacienților

- riscurile de CRS și reacții adverse neurologice grave asociate cu Yescarta
- necesitatea raportării imediate a simptomelor către medicul curant
- necesitatea de a rămâne în apropierea unității în care li s-a administrat Yescarta timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Yescarta
- necesitatea de a purta permanent cardul de avertizare a pacientului

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a evalua profilul de siguranță, inclusiv siguranța pe termen lung la pacienți cu afecțiuni maligne cu limfocite B tratați cu axicabtagen ciloleucel după punerea pe piață, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu bazat pe un registru</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Rapoarte de actualizare: Rapoarte de siguranță anuale și rapoarte intermediare la intervale de 5 ani •Raportul final al rezultatelor studiului: Decembrie 2038

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT EXTERN (CASETĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie pentru perfuzie
axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celulele T autologe transduse cu vectori retrovirali conțin un receptor de antigen himeric (CAR) anti-CD19 CD28/CD3-zeta cu doză țintă de 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19/kg.
Acest medicament conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Cryostor CS10 (conține DMSO), albumină umană, clorură de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie pentru perfuzie

O pungă sterilă pentru perfuzie.

Conținut: aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se iradia.

A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.

A NU se folosi un filtru de depleție leucocitară.

STOP! A se confirma ID-ul pacientului înainte de perfuzie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în nitrogen lichid în fază de vapori ≤ -150 °C.

A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentele neutilizate și materialele reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor biologice de proveniență umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

ID pacient Kite:

ID suplimentar pacient:

Nume pacient:

Data nașterii pacientului:

SEC:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ PENTRU PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celule dispersie pentru perfuzie
axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)
Numai pentru utilizare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
ID pacient Kite:
ID suplimentar pacient:
Nume pacient:
Data de naștere a pacientului:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

O pungă sterilă pentru perfuzie.
Conținut: aproximativ 68 ml dispersie de celule.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.
A se verifica ID-ul pacientului.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie pentru perfuzie axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card de avertizare a pacientului. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile de pe acesta.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul de avertizare a pacientului când mergeți la o consultație sau la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yescarta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yescarta
3. Cum este administrat Yescarta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yescarta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Yescarta și pentru ce se utilizează

Yescarta este un medicament numit „terapie genică”, utilizat pentru tratarea adulților cu limfom cu celule B mari (DLBCL) agresiv și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) agresiv și limfom folicular (FL), care afectează țesutul limfatic (parte din sistemul imunitar) și care afectează un tip de leucocite numite limfocite B și alte organe din corp. În țesutul dumneavoastră se acumulează prea multe astfel de leucocite anormale și cauzează simptomele pe care le aveți.

Medicamentul este creat special pentru dumneavoastră, ca administrare unică a propriilor dumneavoastră leucocite modificate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yescarta

Nu utilizați Yescarta:

- dacă sunteți alergic la axicabtagen ciloleucel sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă nu puteți primi tratamentul care se numește chimioterapie prin depleție limfocitară, care reduce numărul de globule albe din sânge (vezi și punctul 3 Cum este administrat Yescarta).

Atenționări și precauții

Yescarta este creat special din propriile dumneavoastră celule și trebuie administrat numai dumneavoastră (utilizare autologă).

Înainte de a vi se administra Yescarta trebuie să spuneți medicului dacă dumneavoastră:

- aveți probleme la nivelul sistemului nervos (cum sunt convulsii, accident vascular cerebral sau pierderi de memorie).
- aveți probleme cu rinichii.
- aveți un număr scăzut de celule în sânge (analize de sânge).
- vi s-a efectuat un transplant cu celule stem în ultimele 4 luni.
- aveți probleme cu plămâni, inima sau cu tensiunea arterială (mică sau mare).
- aveți semne sau simptome de boală grefă contra gazdă. Acest lucru se întâmplă atunci când celule transplantate atacă corpul, provocând simptome cum sunt erupții trecătoare pe piele, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- observați înrăutățirea simptomelor legate de cancerul dumneavoastră. Dacă aveți limfom, acestea ar putea include febră, senzație de slăbiciune, transpirații nocturne și pierdere bruscă în greutate.
- aveți o infecție. Această infecție trebuie tratată înainte de perfuzia cu Yescarta.
- ați avut infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Yescarta.

Teste și controale

Înainte de a vă administra Yescarta, medicul dumneavoastră va:

- verifica plămâni, inima și tensiunea dumneavoastră arterială.
- controla dacă sunt prezente semne de infecție; orice infecție trebuie tratată înainte de a vi se administra Yescarta.
- verifica agravarea cancerului dumneavoastră.
- controla dacă sunt prezente semne de boală grefă contra gazdă, care poate apărea după un transplant.
- verifica sângele dumneavoastră pentru a determina concentrația de acid uric și pentru a vedea cât de multe celule canceroase există în sângele dumneavoastră. Acest lucru va arăta dacă există posibilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați o afecțiune numită sindrom de liză tumorală. Este posibil să vi se administreze medicamente pentru a preveni această afecțiune.
- verifica dacă există o infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu HIV.
- verifica dacă vi s-a efectuat o vaccinare în ultimele 6 săptămâni sau sunteți programat să vi se efectueze o vaccinare în următoarele luni.

După ce vi s-a administrat Yescarta:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Frisoane, oboseală extremă, slăbiciune, amețeală, dureri de cap, tuse, dificultăți de respirație sau ritm rapid de bătaie al inimii, care pot fi simptomele unei afecțiuni cunoscute sub numele de sindrom de eliberare de citokine. Măsurați-vă temperatura de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după tratamentul cu Yescarta. Dacă temperatura dumneavoastră este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Convulsii, tremurat, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, pierderea cunoștinței sau un nivel de cunoștință scăzut, confuzie și dezorientare, pierderea echilibrului sau a coordonării
- Febră, care poate fi un simptom de infecție.
- Oboseală extremă, slăbiciune și dispnee, care pot fi simptomele unei lipse de eritrocite.
- Sângerare sau învinețire ușoară, care pot fi simptomele unor niveluri scăzute de trombocite din sânge.

Medicul dumneavoastră va verifica periodic analizele dumneavoastră de sânge, deoarece numărul de celule și alte componente ale sângelui poate scădea.

Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplanturi.

Dacă vi se aplică vreuna dintre cele de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Yescarta. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă acorde o îngrijire specială în timpul tratamentului cu Yescarta.

În unele cazuri, este posibil să nu se poată administra tratamentul planificat cu Yescarta. De exemplu:

- Dacă perfuzia cu Yescarta întârzie cu peste 2 săptămâni după ce ați primit chimioterapia de pregătire și trebuie să primiți mai multă chimioterapie de pregătire.

Copii și adolescenți

Yescarta nu trebuie folosit la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani întrucât nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Yescarta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Înainte de administrarea Yescarta, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Yescarta.

În mod special, nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri, numite vaccinuri vii:

- În intervalul de 6 săptămâni care precede administrarea ciclului scurt de chimioterapie (numită chimioterapie cu depleție limfocitară) pentru a prepara organismul dumneavoastră pentru celulele Yescarta.
- În timpul tratamentului cu Yescarta.
- După tratament, în timp ce sistemul imunitar se reface.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este necesar să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Yescarta la femeile gravide sau care alăptează și medicamentul poate afecta fătul sau sugarul alăptat la sân.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Yescarta, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Vi se va efectua un test de sarcină înaintea începerii tratamentului. Yescarta poate fi administrat numai dacă rezultatele indică faptul că nu sunteți gravidă.

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră, dacă vi s-a administrat Yescarta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se pot simți oboseite, amețite sau pot să experimenteze tremurat după administrarea medicamentului Yescarta. În cazul în care vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje grele timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până când medicul dumneavoastră vă transmite că v-ați recuperat complet.

Yescarta conține sodiu, dimetil sulfoxid (DMSO) și reziduuri de gentamicină

Acest medicament conține 300 mg de sodiu (componenta principală din sarea de masă/de gătit) în fiecare pungă de perfuzie. Aceasta este echivalentă cu 15% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

Acest medicament conține DMSO și reziduuri de gentamicină, care pot determina reacții alergice grave.

3. Cum este administrat Yescarta

Yescarta vă va fi întotdeauna administrat de către un profesionist din domeniul sănătății. Acesta este administrat prin introducerea unui cateter (perfuzie) într-o venă (intravenos).

- Deoarece Yescarta este creat din propriile dumneavoastră leucocite, aceste celule vor fi prelevate de la dumneavoastră pentru prepararea medicamentului. Medicul dumneavoastră vă va recolta o cantitate de sânge utilizând un cateter poziționat în vena dumneavoastră (o procedură numită leucafereză). Unele dintre leucocitele din sângele dumneavoastră sunt separate de sânge și restul sângelui dumneavoastră este repus în venă. Această procedură poate dura între 3 și 6 ore și poate fi necesar să se repete.
- Leucocitele dumneavoastră sunt trimise pentru a produce Yescarta. De obicei sunt necesare aproximativ 3 - 4 săptămâni pentru a primi terapia dumneavoastră cu Yescarta, dar acest interval de timp poate varia.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Yescarta

Cu 30 - 60 minute înainte de a vi se administra Yescarta este posibil să primiți alte medicamente, pentru a preveni reacțiile legate de perfuzie și febra. Aceste medicamente pot include:

- Paracetamol.
- Un antihistaminic cum este difenhidramina.

Înainte de administrarea Yescarta, veți primi alte medicamente, cum este chimioterapia de pregătire, care vor permite multiplicarea leucocitelor modificate din Yescarta în organismul dumneavoastră, atunci când medicamentul vă este administrat.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica cu atenție dacă medicamentul este al dumneavoastră.

Cum vi se administrează Yescarta

Yescarta vă va fi întotdeauna administrat de către un medic, la un centru de tratament calificat.

- Yescarta se administrează sub formă de doză unică.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra o singură perfuzie cu Yescarta prin intermediul unui cateter introdus în vena dumneavoastră (perfuzie intravenoasă), timp de aproximativ 30 de minute.

Trebuie să primiți perfuzia cu Yescarta într-o unitate clinică autorizată și să fiți externat numai după ce medicul dumneavoastră crede că puteți pleca acasă în siguranță.

Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge pentru verificarea efectelor secundare.

După ce vi s-a administrat Yescarta

- Programați-vă să rămâneți în apropierea spitalului în care ați fost tratat timp de cel puțin 4 săptămâni după ce vi s-a administrat Yescarta. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să reveniți zilnic la spital, timp de cel puțin 10 zile și va lua în considerare posibilitatea ca dumneavoastră să rămâneți internat în primele 10 zile după perfuzie. Acest lucru este necesar

pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și să vă poată ajuta dacă aveți orice reacție adversă.

În cazul în care ratați o vizită, contactați-vă medicul sau unitatea clinică autorizată cât mai repede posibil pentru o reprogramare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Yescarta poate provoca efecte secundare ale sistemului imunitar, care pot fi grave sau vă pot pune viața în pericol și pot cauza decesul.

Următoarele efecte secundare au fost raportate cu Yescarta.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Febră, frisoane, tensiune arterială mică, care poate provoca simptome de amețeală, confuzie, lichid în plămâni, care pot fi grave și letale (toate sunt simptomele unei afecțiuni numite sindrom de eliberare de citokine).
- Număr anormal de scăzut de leucocite, care poate crește riscul de infecție.
- Pierdere a conștienței sau nivel scăzut de conștiență, confuzie sau pierdere de memorie din cauza afectării funcțiilor cerebrale, tremurat involuntar (tremor), stare de confuzie cu instalare bruscă însoțită de agitație, dezorientare, halucinații sau iritabilitate (delir).
- Scăderea numărului de eritrocite (celule care transportă oxigen): simptomele pot include oboseală extremă cu scăderea energiei.
- Oboseală extremă.
- Număr scăzut de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie): simptomele pot include sângerare excesivă sau prelungită sau apariția de vânătăi.
- Durere musculară și articulară, durere de spate.
- Febră sau frisoane, care pot fi semne de infecție.
- Durere de cap.
- Niveluri crescute de acid uric sau zahăr (glucoză) observate în analizele de sânge.
- Niveluri scăzute de sodiu sau fosfat, observate în analizele de sânge.
- Greață, constipație, diaree, dureri abdominale, vărsături.
- Scădere a poftei de mâncare.
- Tensiune arterială mică, amețeală.
- Senzație de lipsă de aer, tuse.
- Bătăi rapide ale inimii.
- Bătăi neregulate ale inimii (aritmie)
- Niveluri scăzute de imunoglobuline observate în analizele de sânge, care pot provoca infecții.
- Acumularea de lichid în țesuturi (edem), ceea ce poate duce la umflare, creșterea în greutate, dificultăți la respirație și volum redus de urină.
- Lipsă de energie sau putere, slăbiciune musculară, probleme de deplasare, spasme musculare.
- Erupții trecătoare pe piele sau probleme la nivelul pielii.
- Dificultăți de somn.
- Tensiune arterială mare.
- Niveluri crescute de enzime hepatice, observate în analizele de sânge.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Gură uscată, deshidratare, dificultăți la înghițire.
- Durere la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Niveluri crescute ale bilirubinei observate în analizele de sânge.
- Niveluri scăzute de albumină, potasiu sau calciu observate în analizele de sânge.
- Nivel scăzut de oxigen în sânge.

- Insuficiență renală, care face corpul să rețină lichid, reacție ce poate fi gravă sau vă poate pune viața în pericol.
- Umflare la nivelul membrelor, lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Afectare a abilității sângelui de a se coagula (coagulopatie): simptomele pot include sângerare excesivă sau prelungită sau apariția de vânătăi.
- Modificări ale vederii, care pot face dificilă vederea lucrurilor (tulburări de vedere).
- Durere.
- Oprirea bruscă și neașteptată a inimii (stop cardiac); aceasta este o reacție gravă și vă poate pune viața în pericol.
- Insuficiență cardiacă.
- Cheaguri de sânge: simptomele pot include durere la nivelul pieptului sau în partea superioară a spatelui, dificultăți la respirație, tuse cu sânge sau durere sub formă de crampe, umflare la nivelul unui picior, piele caldă și închisă la culoare în jurul zonei dureroase.
- Convulsii (crize, inclusiv crize care pot fi prelungite și pot pune viața în pericol).
- Incapacitate de a mișca o parte a corpului.
- Hipersensibilitate: simptome precum erupție trecătoare pe piele, urticarie, mâncărimi, umflare și șoc anafilactic.
- Tulburări de dispoziție.
- Inflamație la nivelul nasului.
- Slăbiciune sau incapacitatea de a mișca o parte a corpului, îngreunând desfășurarea activităților zilnice, cum ar fi mâncatul sau îmbrăcatul.
- Pierdere a controlului asupra mișcărilor corpului.
- Pierderea mobilității la nivelul mușchilor feței.
- Anxietate
- Incapacitate de a respira de unul singur, fără suport din afară (insuficiență respiratorie).
- Pierdere în greutate.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Dificultăți de înțelegere a numerelor.
- Ruperea țesutului muscular, care duce la eliberarea de fibre musculare în sânge.
- Funcționarea necorespunzătoare a cel puțin 2 organe (de exemplu ficat, plămâni și rinichi) care necesită tratament medical și/sau proceduri de restabilire a funcției normale a organului.
- Edem la nivelul măduvei spinării, ceea ce poate provoca paralizia parțială sau totală a membrelor și a toracelui.
- Paralizie la nivelul tuturor celor patru membre.
- Afecțiune cu inflamație sistemică severă.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care experimentați oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai sus. Nu încercați să vă tratați simptomele cu alte medicamente, pe cont propriu.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yescarta

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta ambalajului sau punga pentru perfuzie.

Se păstrează congelat cu nitrogen lichid în fază de vapori ≤ -150 °C până la decongelare pentru utilizare.

A nu se recongela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yescarta

- Substanța activă este axicabtagen ciloleucel. Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține o dispersie de celule T anti-CD19 în aproximativ 68 ml pentru o doză țintă de celule T viabile CAR –pozitive anti-CD19 de $2 \times 10^6/\text{kg}$.
- Celelalte componente (excipienți) sunt: Cryostor CS10 (conține DMSO), clorură de sodiu, albumină umană. Vezi pct. 2 „Yescarta conține sodiu, dimetil sulfoxid (DMSO) și reziduuri de gentamicină”.

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Yescarta și conținutul ambalajului

Yescarta este o dispersie de celule transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică, pentru perfuzie, furnizată într-o pungă pentru perfuzie, ambalată individual într-o casetă metalică. O singură pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți integral conținutul acestei proceduri înainte de a administra Yescarta.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Yescarta trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Yescarta trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita transmiterea potențială de boli infecțioase materiale biologice de proveniență umană.

Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Yescarta trebuie decontaminate în conformitate cu îndrumările locale privind manipularea deșeurilor de materiale de proveniență umană.

Pregătirea înainte de administrare

- Se verifică dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta Yescarta.
- Punga de Yescarta nu trebuie să fie îndepărtată de pe caseta metalică în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- Se îndepărtează punga de Yescarta de pe caseta metalică atunci când ID-ul pacientului este confirmat.
- Se verifică dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei metalice corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă. Se verifică punga medicamentului pentru a nu prezenta daune ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, se urmează instrucțiunile locale pentru manipularea deșeurilor de materiale biologice de proveniență umană (sau contactat imediat Kite).

Decongelare

- Se amplasează punga pentru perfuzie într-o altă pungă.
- Se decongelează medicamentul Yescarta la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Conținutul pungii se amestecă ușor pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, conținutul pungii se amestecă în continuare, pentru un amestec uniform. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Medicamentul Yescarta nu trebuie spălat, răsturnat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzie. Decongelarea ar trebui să dureze în jur de 3-5 minute.
- După decongelare, Yescarta este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de până la 3 ore.
Cu toate acestea, perfuzia cu Yescarta trebuie să înceapă în decurs de 30 de minute după finalizarea decongelării.

A NU se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

Administrare

- Medicamentul trebuie administrat într-un centru de tratament autorizat, de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor maligne hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților tratați cu Yescarta.
- Înaintea perfuziei și pe durata perioadei de recuperare trebuie asigurate cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient și echipament de urgență. Spitalele trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, asigurați-vă că în centru sunt disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

- Identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga perfuziei.
- Yescarta este numai pentru utilizare autologă.
- Yescarta trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă folosind tubulatură intravenoasă care nu conține latex, fără filtru de depleție leucocitară, în decurs de 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Conținutul pungii trebuie agitat ușor în timpul administrării perfuziei cu Yescarta, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular. Trebuie administrat prin perfuzie întregul conținut al pungilor.
- Trebuie folosită soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (sodiu 0,154 mmol per ml) pentru pregătirea tubulaturii înainte de perfuzie, precum și pentru clătirea ei după perfuzie. După perfuzarea întregului conținut de Yescarta, punga perfuzabilă se clătește cu 10 până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin amorsare inversă, pentru a se asigura faptul că pacientului i se administrează prin perfuzie un număr cât mai mare de celule.

Expunerea accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană. Suprafețele de lucru și materialele care se poate să fi intrat în contact cu Yescarta trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

Precauții ce trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele reziduale care au intrat în contact cu Yescarta (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor biologice de proveniență umană.