

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellule dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) è un medicinale a base di cellule autologhe geneticamente modificate contenente cellule T trasdotte *ex vivo* con un vettore retrovirale che esprime il recettore chimerico per l'antigene (*chimeric antigen receptor*) formato da un frammento variabile a catena singola dell'anticorpo anti-CD19 di origine murina, legato al dominio co-stimolatorio di CD28 e al dominio di segnalazione di CD3 zeta, che riconosce l'antigene CD-19.

2.2. Composizione qualitativa e quantitativa

Linfoma a cellule mantellari

Ogni sacca per infusione di Tecartus, specifica per il paziente, contiene brexucabtagene autoleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore dell'antigene chimerico (cellule T vitali CAR-positivo) anti-CD19. Il medicinale è fornito in una sacca per infusione contenente complessivamente una dispersione di cellule per infusione di una dose target di 2×10^6 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 per kg di peso corporeo (intervallo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ cellule/kg), con un massimo di 2×10^8 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 sospese in una soluzione Cryostor CS10.

Ogni sacca per infusione contiene circa 68 mL di dispersione per infusione.

Leucemia linfoblastica acuta

Ogni sacca per infusione di Tecartus, specifica per il paziente, contiene brexucabtagene autoleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore dell'antigene chimerico (cellule T vitali CAR-positivo) anti-CD19. Il medicinale è fornito in una sacca per infusione contenente complessivamente una dispersione di cellule per infusione di una dose target di 1×10^6 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 per kg di peso corporeo, con un massimo di 1×10^8 cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 sospese in una soluzione Cryostor CS10.

Ogni sacca per infusione contiene circa 68 mL di dispersione per infusione.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio.

Ogni dose contiene 0,05 mL di dimetilsolfossido (DMSO) per mL di Tecartus.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Linfoma a cellule mantellari

Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Leucemia linfoblastica acuta

Tecartus è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tecartus deve essere somministrato in un centro clinico qualificato da un medico esperto nel trattamento dei tumori maligni ematologici e istruito nella somministrazione e nella gestione di pazienti trattati con Tecartus. Prima dell'infusione devono essere disponibili dispositivi di emergenza e almeno una dose di tocilizumab, da utilizzare in caso di sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS). La struttura clinica qualificata deve avere accesso a una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

Posologia

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

Linfoma a cellule mantellari (MCL)

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione per infusione di cellule T CAR-positivo vitali in un contenitore. La dose target è di 2×10^6 cellule T CAR-positivo vitali per kg di peso corporeo (intervallo: 1×10^6 - 2×10^6 cellule/kg), con un massimo di 2×10^8 cellule T CAR-positivo vitali per i pazienti con peso ≥ 100 kg.

Per i pazienti con MCL, si raccomanda di praticare l'infusione di Tecartus da 3 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità del trattamento deve essere confermata prima dell'inizio del regime di deplezione linfocitaria.

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva) per i pazienti con MCL

- Prima dell'infusione di Tecartus, il paziente dovrà sottoporsi a un regime di chemioterapia linfodepletiva che prevede l'infusione di 500 mg/m^2 di ciclofosfamide e 30 mg/m^2 di fludarabina. I giorni raccomandati sono il 5°, il 4° e il 3° giorno precedenti l'infusione di Tecartus.

Leucemia linfoblastica acuta (ALL)

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione per infusione di cellule T CAR-positivo vitali in un contenitore. La dose target è di 1×10^6 cellule T CAR-positivo vitali per kg di peso corporeo, con un massimo di 1×10^8 cellule T CAR-positivo vitali per i pazienti con peso ≥ 100 kg.

Per i pazienti con ALL, si raccomanda di praticare l'infusione di Tecartus da 2 a 14 giorni dopo il completamento della chemioterapia linfodepletiva. La disponibilità del trattamento deve essere confermata prima dell'inizio del regime di deplezione linfocitaria.

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva) per i pazienti con ALL

Prima dell'infusione di Tecartus, il paziente dovrà sottoporsi a un regime di chemioterapia linfodepletiva che prevede l'infusione di 900 mg/m² di ciclofosfamida nell'arco di 60 minuti. La tempistica raccomandata è il 2° giorno precedente l'infusione di Tecartus. Prima dell'infusione di Tecartus, 25 mg/m² di fludarabina devono essere somministrati nell'arco di 30 minuti. I giorni raccomandati sono il 4°, il 3° e il 2° giorno precedenti l'infusione di Tecartus.

Linfoma a cellule mantellari e leucemia linfoblastica acuta

•

Pre-medicazione

- Per ridurre al minimo le potenziali reazioni acute all'infusione, si raccomanda di pre-medicare i pazienti con 500-1.000 mg di paracetamolo per via orale e 12,5-25 mg di difenidramina per via endovenosa oppure orale (o equivalente) circa un'ora prima dell'infusione.
- L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio prima dell'infusione

In alcuni gruppi di pazienti a rischio, può essere indicato posticipare l'infusione di Tecartus (vedere paragrafo 4.4, Motivi per ritardare il trattamento).

Monitoraggio dopo l'infusione

- Nei primi 10 giorni dopo l'infusione, i pazienti devono essere monitorati quotidianamente per identificare segni e sintomi di potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici devono prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i primi 10 giorni successivi all'infusione o alla comparsa dei primi segni/sintomi di CRS e/o eventi neurologici.
- Dopo i primi 10 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere nei pressi (entro 2 ore di viaggio) di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Pazienti sieropositivi per il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) o il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Non esiste alcuna esperienza sulla produzione di Tecartus per i pazienti con infezione attiva da HBV, con infezione attiva da HCV o positivi al test per l'HIV. Pertanto, il rapporto beneficio/rischio in questa popolazione non è stato ancora stabilito.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Tecartus è destinato esclusivamente all'uso endovenoso.

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

Prima della somministrazione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche del paziente riportate sulla sacca per infusione contenente Tecartus e sul contenitore metallico.

Somministrazione

- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- Solo per uso autologo, verificare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori riportati sulla sacca di Tecartus.
- Dopo aver lavato le linee infusionali, infondere l'intero contenuto della sacca di Tecartus entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento di Tecartus, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

Devono essere tenute in considerazione le controindicazioni della chemioterapia linfodepletiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti per la tracciabilità dei medicinali di terapia avanzata cellulare. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome e il numero di lotto del medicinale e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni.

Uso autologo

Tecartus è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve in alcun caso essere somministrato ad altri pazienti. Prima dell'infusione, si deve verificare che l'identità del paziente corrisponda agli identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione e sul contenitore metallico di Tecartus. Non infondere Tecartus se le informazioni sull'etichetta del contenitore metallico specifica per il paziente non corrispondono all'identità del paziente corretto.

Informazioni generali

Devono essere tenute in considerazione le avvertenze e le precauzioni della chemioterapia linfodepletiva.

Monitoraggio dopo l'infusione

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

Ai pazienti deve essere raccomandato di rimanere nei pressi di un centro clinico qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione e di consultare immediatamente un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di CRS o di reazioni avverse neurologiche. Prendere in considerazione il monitoraggio dei parametri vitali e della funzionalità degli organi a seconda della gravità della reazione.

Motivi per ritardare il trattamento

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

- reazioni avverse gravi non risolte (specialmente reazioni polmonari, reazioni cardiache o ipotensione), incluse quelle derivanti da chemioterapie precedenti
- infezione o malattia infiammatoria attiva non controllata
- malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GvHD) in fase attiva.

In alcuni casi, il trattamento può essere ritardato dopo la somministrazione del regime di chemioterapia linfodepletiva. Se l'infusione viene ritardata per più di 2 settimane dopo che al paziente è stata somministrata la chemioterapia linfodepletiva, il regime di chemioterapia linfodepletiva deve essere somministrato nuovamente (vedere paragrafo 4.2).

Test sierologico

Deve essere eseguito il test di screening per i virus dell'epatite B (HBV), C (HCV) e dell'immunodeficienza umana (HIV) prima di prelevare le cellule per la produzione di Tecartus (vedere paragrafo 4.2).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

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

Linfoma del sistema nervoso centrale (SNC) attivo

Non vi è esperienza sull'uso di questo medicinale in pazienti con linfoma del SNC attivo, definito come metastasi nel cervello, confermate mediante diagnostica per immagini. Dei pazienti con ALL, sono stati trattati quelli asintomatici con un massimo di malattia del SNC-2 (definita come conta dei globuli bianchi $< 5/\mu\text{L}$ nel liquido cerebrospinale con presenza di linfoblasti) senza cambiamenti neurologici clinicamente evidenti; tuttavia, i dati in questa popolazione sono limitati. Pertanto, il rapporto beneficio/rischio di Tecartus in queste popolazioni non è stato stabilito.

Malattie concomitanti

Sono stati esclusi dagli studi i pazienti con patologie attive o precedenti del SNC o con funzione renale, epatica, polmonare o cardiaca inadeguata. Tali pazienti sono maggiormente esposti alle conseguenze delle reazioni avverse descritte di seguito e necessitano di particolare attenzione.

Sindrome da rilascio di citochine

Circa la totalità dei pazienti sviluppa una CRS di grado variabile. Casi di CRS severa, incluse reazioni mortali, sono stati osservati con Tecartus, con un periodo di insorgenza mediano di 3 giorni (intervallo: 1-13 giorni). I pazienti devono essere monitorati con attenzione per identificare i segni e i sintomi di tali eventi, come febbre alta, ipotensione, ipossia, brividi, tachicardia e cefalea (vedere paragrafo 4.8). La CRS deve essere gestita a discrezione del medico, in base alla presentazione clinica del paziente e all'algoritmo per la gestione della CRS fornito nella Tabella 1.

La diagnosi di CRS richiede l'esclusione di altre possibili cause della risposta infiammatoria sistemica, incluse le infezioni.

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Tecartus

Prima dell'infusione di Tecartus, presso il centro, per ciascun paziente, deve essere presente e disponibile per la somministrazione almeno 1 dose di tocilizumab, un inibitore del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6). La struttura clinica qualificata deve avere accesso a una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco

dei farmaci carenti dell’Agenzia europea per i medicinali, prima dell’infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

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

È noto che la CRS può essere associata a disfunzione d’organo (es. disfunzione epatica, renale, cardiaca e polmonare). Inoltre, la CRS può determinare un peggioramento delle malattie d’organo preesistenti. I pazienti con disfunzione cardiaca clinicamente significativa devono essere gestiti secondo gli standard di cura per le situazioni critiche, come ad esempio l’esecuzione di un’ecocardiografia. In alcuni casi, la CRS può comportare anche sindrome da attivazione macrofagica (*macrophage activation syndrome*, MAS) e linfoistiocitosi emofagocitica (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH).

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

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

Tabella 1 Valutazione della gravità della CRS e indicazioni di trattamento

Gravità della CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroidi
Grado 1 I sintomi richiedono solo un trattamento sintomatico (es. febbre, nausea, affaticamento, cefalea, mialgia, malessere).	Se non si riscontra un miglioramento dopo 24 ore, somministrare tocilizumab alla dose di 8 mg/kg per via endovenosa nel corso di un’ora (non superare gli 800 mg).	N/A
Grado 2 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento moderato. Quantità di ossigeno richiesta inferiore al 40% di FiO ₂ , oppure ipotensione responsiva ai fluidi o a un vasopressore a basso dosaggio, oppure tossicità d’organo di Grado 2 (b).	Somministrare tocilizumab (c) alla dose di 8 mg/kg per via endovenosa nel corso di un’ora (non superare gli 800 mg). Ripetere la somministrazione di tocilizumab ogni 8 ore secondo necessità se il paziente non risponde alla terapia con liquidi per via endovenosa o all’aumento dell’apporto supplementare di ossigeno. Somministrare fino a un massimo di 3 dosi in un periodo di 24 ore. Non superare il totale massimo di 4 dosi se non si verificano miglioramenti clinici dei segni e sintomi di CRS oppure, in assenza di risposta alla seconda o alle dosi successive di tocilizumab, considerare misure alternative per il trattamento della CRS. Se si riscontra un miglioramento, interrompere tocilizumab.	Trattare secondo quanto indicato per la CRS di Grado 3 se non si riscontra un miglioramento entro 24 ore dall’inizio della somministrazione di tocilizumab. Se si nota un miglioramento, ridurre i corticosteroidi e seguire le indicazioni per la CRS di Grado 1.

Gravità della CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroidi
Grado 3 I sintomi richiedono e rispondono a un intervento aggressivo. Quantità di ossigeno richiesta pari o superiore al 40% di FiO ₂ , oppure ipotensione che richiede un vasopressore ad alto dosaggio o più vasopressori, oppure tossicità d'organo di Grado 3, oppure transaminita di Grado 4.	Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.	Somministrare metilprednisolone alla dose di 1 mg/kg per via endovenosa 2 volte al giorno, oppure una dose equivalente di desametasone (es. 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore) fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1, quindi ridurre i corticosteroidi. Se si riscontra un miglioramento seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2. In assenza di miglioramento seguire le indicazioni per la CRS di Grado 4.
Grado 4 Sintomi potenzialmente letali. Esigenza di supporto ventilatorio o emodialisi veno-venosa continua, oppure tossicità d'organo di Grado 4 (transaminita esclusa).	Seguire le indicazioni per la CRS di Grado 2.	Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno per 3 giorni. Se si nota un miglioramento, ridurre i corticosteroidi e seguire le indicazioni per la CRS di Grado 3. Prendere in considerazione l'uso alternativo di immunosoppressori se le condizioni del paziente non migliorano.

N/A = non disponibile/applicabile.

(a) Lee et al 2014.

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

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

Reazioni avverse neurologiche

Nei pazienti trattati con Tecartus, sono state osservate reazioni avverse neurologiche severe, note anche come sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), potenzialmente letali o mortali. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 7 giorni (intervallo: 1-262 giorni) dopo l'infusione di Tecartus (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Valutazione della gravità	CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
Grado 2	<p>Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2.</p> <p>Se non si riscontra alcun miglioramento entro 24 ore dall'inizio della somministrazione di tocilizumab, somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose di corticosteroidi.</p> <p>Se si riscontra un miglioramento, interrompere tocilizumab.</p> <p>Se non si riscontra ancora alcun miglioramento, seguire le indicazioni per il trattamento della CRS di Grado 3.</p>	<p>Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore.</p> <p>Se si riscontra un miglioramento, diminuire la dose di corticosteroidi.</p>
	Prendere in considerazione la somministrazione di medicinali non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	
Grado 3	<p>Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2.</p> <p>In aggiunta somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e ripetere la somministrazione della dose ogni 6 ore.</p> <p>Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose di corticosteroidi.</p> <p>Se si riscontra un miglioramento, interrompere tocilizumab e seguire le indicazioni per il trattamento della CRS di Grado 2.</p> <p>Se non si riscontra ancora alcun miglioramento, seguire le indicazioni per il trattamento della CRS di Grado 4.</p>	<p>Somministrare 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore.</p> <p>Continuare con desametasone fino a ridurre la gravità dell'episodio al Grado 1 o inferiore, quindi diminuire la dose di corticosteroidi.</p> <p>In assenza di miglioramento seguire le indicazioni per la CRS di Grado 4.</p>
	Prendere in considerazione la somministrazione di medicinali non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	
Grado 4	<p>Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2.</p> <p>Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno insieme alla prima dose di tocilizumab e continuare con 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno per altri 2 giorni.</p> <p>Se si riscontra un miglioramento, seguire le indicazioni per il trattamento della CRS di Grado 3.</p> <p>Prendere in considerazione l'uso alternativo di immunosoppressori se le condizioni del paziente non migliorano.</p>	<p>Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa al giorno per 3 giorni.</p> <p>Se si riscontra un miglioramento, seguire le indicazioni per il trattamento della CRS di Grado 3.</p> <p>Prendere in considerazione l'uso alternativo di immunosoppressori se le condizioni del paziente non migliorano.</p>
	Prendere in considerazione la somministrazione di medicinali non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	

Infezioni e neutropenia febbrile

La comparsa di infezioni severe, potenzialmente letali, nei pazienti trattati con Tecartus è stata osservata molto comunemente (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione prima, durante e dopo l'infusione e devono ricevere un trattamento adeguato. Una terapia antibiotica di profilassi deve essere somministrata secondo le linee guida locali.

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

Nei pazienti immunosoppressi, sono state segnalate infezioni opportunistiche potenzialmente letali e mortali, incluse infezioni fungine disseminate e riattivazione virale (es. HHV-6 e leucoencefalopatia multifocale progressiva). Nei pazienti che sperimentano eventi neurologici è necessario tenere in considerazione la possibilità di tali infezioni ed eseguire le valutazioni diagnostiche appropriate.

Riattivazione virale

I pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B possono andare incontro a riattivazione virale, ad esempio riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che può causare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

Citopenie prolungate

I pazienti possono sviluppare citopenie per diverse settimane in seguito alla chemioterapia linfodepletiva e all'infusione di Tecartus, che devono essere gestite secondo le linee guida locali. Dopo l'infusione di Tecartus sono stati molto comuni casi di citopenie (incluse trombocitopenia, neutropenia e anemia) prolungate di Grado 3 o superiore (vedere paragrafo 4.8). Monitorare la conta delle cellule ematiche dopo l'infusione di Tecartus.

Ipogammaglobulinemia

I pazienti trattati con Tecartus possono andare incontro ad aplasia delle cellule B con conseguente ipogammaglobulinemia. L'ipogammaglobulinemia è stata osservata molto comunemente nei pazienti trattati con Tecartus (vedere paragrafo 4.8). L'ipogammaglobulinemia predispone i pazienti a infezioni. I livelli di immunoglobuline dopo il trattamento con Tecartus devono essere monitorati e gestiti con misure di prevenzione delle infezioni, profilassi antibiotica e terapia sostitutiva con immunoglobuline in caso di infezioni ricorrenti, secondo le linee guida locali.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa anafilassi, possono essere dovute alla presenza di DMSO o di gentamicina residua in Tecartus.

Tumori secondari

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

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

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

Precedente trapianto allogenico di cellule staminali

Il trattamento non è raccomandato nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali e affetti da GvHD attiva acuta o cronica poiché Tecartus potrebbe peggiorare la GvHD.

Precedente trattamento con terapia anti-CD19

Tecartus non è raccomandato in pazienti con malattia CD19-negativa recidivante dopo una precedente terapia con anti-CD19.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio per infusione, equivalente al 15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Monitoraggio a lungo termine

È previsto che i pazienti saranno inseriti in un registro e seguiti al fine di comprendere la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Tecartus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici può interferire con l'attività di Tecartus. L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato prima dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di corticosteroidi prevista dalle linee guida per la gestione della tossicità non influisce sulla diffusione e sulla persistenza delle cellule T CAR.

Vaccini vivi

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

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

Vedere le informazioni per la prescrizione per la chemioterapia linfodepletiva per avere informazioni sulla necessità di usare misure contraccettive efficaci per i pazienti che si sottopongono alla chemioterapia linfodepletiva.

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Tecartus in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi su animali con Tecartus sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo per valutare se possa causare danni al feto quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Tecartus compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Linfoma a cellule mantellari (MCL)

I dati di sicurezza descritti in questa sezione riflettono l'esposizione a Tecartus nello studio ZUMA-2, uno studio di fase 2 in cui 82 pazienti con MCL recidivante/refrattario hanno ricevuto una dose singola di cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 (2×10^6 o $0,5 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg) sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo.

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state la CRS (91%), infezioni (55%) ed encefalopatia (51%).

Il 56% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni includevano encefalopatia (26%), infezioni (28%) e sindrome da rilascio di citochine (15%).

Il 67% dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore. Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano infezioni (34%) ed encefalopatia (24%). Le reazioni avverse ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano neutropenia (99%), leucopenia (98%), linfopenia (96%), trombocitopenia (65%) e anemia (56%).

Leucemia linfoblastica acuta (ALL)

I dati di sicurezza descritti in questa sezione riflettono l'esposizione a Tecartus nello studio ZUMA-3, uno studio di fase 1/2 in cui 100 pazienti con ALL a precursori di cellule B recidivante/refrattaria hanno ricevuto una dose singola di cellule T vitali CAR-positivo anti-CD19 ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 o 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg) sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo.

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state CRS (91%), encefalopatia (57%) ed infezioni (41%).

Il 70% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni includevano CRS (25%), infezioni (22%) ed encefalopatia (21%).

Il 76% dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore. Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano infezioni (27%), CRS (25%) ed encefalopatia (22%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state riscontrate in un totale di 182 pazienti esposti a Tecartus in due studi clinici randomizzati multicentrici, ZUMA-2 (n = 82) e ZUMA-3 (n = 100). Tali reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Reazioni avverse al medicinale identificate con Tecartus

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni		
	Molto comune	Infezioni causate da agente patogeno non specificato Infezioni batteriche Infezioni fungine Infezioni virali
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Leucopenia ^a Neutropenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febbrile
	Comune	Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine ^b Ipogammaglobulinemia
	Comune	Ipersensibilità Linfoistocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Molto comune	Ipofosfatemia ^a Appetito ridotto Ipomagnesemia Iperglicemia
	Comune	Ipoalbuminemia ^a Disidratazione
Disturbi psichiatrici		
	Molto comune	Delirium Ansia Insonnia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Encefalopatia Tremore Cefalea Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS ^{b,c}) Afasia Capogiro Neuropatia
	Comune	Crisi convulsiva Atassia Pressione endocranica aumentata
Patologie cardiache		
	Molto comune	Tachicardie Bradicardia
	Comune	Aritmie non ventricolari
Patologie vascolari		
	Molto comune	Ipotensione Ipertensione Emorragia
	Comune	Trombosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Molto comune	Tosse Dispnea Versamento della pleura Ipossia
	Comune	Insufficienza respiratoria Edema polmonare
Patologie gastrointestinali		
	Molto comune	Nausea Diarrea Stipsi Dolore addominale Vomito Dolore orale
	Comune	Bocca secca Disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Molto comune	Eruzione cutanea Malattia della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico Disfunzione motoria
Patologie renali e urinarie		
	Molto comune	Insufficienza renale
	Comune	Produzione di urina diminuita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Molto comune	Edema Stanchezza Piressia Dolore Brividi
	Comune	Reazione correlata all'infusione
Patologie dell'occhio		
	Comune	Compromissione della visione
Esami diagnostici		
	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata ^a Acido urico ematico aumentato ^a Aspartato aminotransferasi aumentata ^a

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
		Ipocalcemia ^a Iponatriemia ^a Bilirubina diretta aumentata ^a Ipokaliemia ^a
	Comune	Bilirubina aumentata ^a
<p>Nella Tabella 3 sono inclusi solo gli eventi di citopenia che hanno causato (i) insorgenza o peggioramento di sequele cliniche, o (ii) che hanno richiesto terapia o (iii) modifica della terapia attuale.</p> <p>^a Frequenza basata sugli eventi di Grado 3 o sui parametri di laboratorio più elevati.</p> <p>^b Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.</p> <p>^c La frequenza di ICANS è stata stimata dagli eventi segnalati nella fase successiva all’immissione in commercio.</p> <p><i>Cut-off</i> dei dati dello studio ZUMA-2: 24 luglio 2021; <i>cut-off</i> dei dati dello studio ZUMA-3: 23 luglio 2021</p>		

Descrizione di reazioni avverse selezionate dagli studi ZUMA-2 e ZUMA-3 (n = 182)

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS si è verificata nel 91% dei pazienti. Il 20% dei pazienti ha riportato CRS di Grado 3 o superiore (grave o potenzialmente letale). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 3 giorni (intervallo: 1-13 giorni) e la durata mediana è stata di 9 giorni (intervallo: 1-63 giorni). Il 97% dei pazienti è guarito dalla CRS.

I segni o sintomi più comuni associati alla CRS tra i pazienti che hanno riportato CRS includevano ipertensione (94%), ipotensione (64%), ipossia (32%), brividi (31%), tachicardia (27%), tachicardia sinusale (23%), cefalea (22%), affaticamento (16%) e nausea (13%). Le reazioni avverse gravi che possono essere associate alla CRS includevano ipotensione (22%), ipertensione (15%), ipossia (9%), tachicardia (3%), dispnea (2%) e tachicardia sinusale (2%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Eventi e reazioni avverse neurologiche

Le reazioni avverse neurologiche si sono verificate nel 69% dei pazienti. Il 32% dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore (severe o potenzialmente letali). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 7 giorni (intervallo: 1-262 giorni). Gli eventi neurologici si sono risolti per 113 dei 125 pazienti (90,4%), con una durata mediana di 12 giorni (intervallo: 1-708 giorni). Tre pazienti avevano eventi neurologici in atto al momento del decesso, tra cui un paziente con encefalopatia grave e un altro con stato confusionale grave. I restanti eventi neurologici non risolti erano di Grado 2. Il 93% di tutti i pazienti trattati ha sperimentato la prima CRS o il primo evento neurologico entro i primi 7 giorni dall’infusione di Tecartus.

Le reazioni avverse neurologiche più comuni, inclusa l’ICANS, erano rappresentate da tremore (32%), stato confusionale (27%), encefalopatia (27%), afasia (21%) e agitazione (11%). Nei pazienti cui è stato somministrato Tecartus sono state osservate reazioni avverse gravi tra cui encefalopatia (15%), afasia (6%), stato confusionale (5%) e casi gravi di edema cerebrale potenzialmente letale. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Neutropenia febbrile e infezioni

Dopo l’infusione di Tecartus è stata osservata la comparsa di neutropenia febbrile nel 12% dei pazienti. L’87% dei 182 pazienti trattati con Tecartus negli studi ZUMA-2 e ZUMA-3 ha sviluppato infezioni. Le infezioni di Grado 3 o superiore (severe, potenzialmente letali o mortali) hanno interessato il 30% dei pazienti e infezioni da parte di agenti patogeni non specificati, infezioni batteriche, infezioni fungine e infezioni virali sono state riportate rispettivamente nel 23%, 8%, 2% e 4% dei pazienti. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Citopenie prolungate

Le citopenie sono molto comuni dopo una precedente chemioterapia linfodepletiva e la terapia con Tecartus.

Il 48% dei pazienti ha riportato citopenie prolungate di Grado 3 o superiore (presenti ancora al giorno 30 o con insorgenza al giorno 30 o successivamente) che includevano neutropenia (34%), trombocitopenia (27%) e anemia (15%). Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul trattamento.

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia si è verificata nel 12% dei pazienti. L'1% dei pazienti ha avuto ipogammaglobulinemia di Grado 3 o superiore. Vedere paragrafo 4.4 per indicazioni sul trattamento.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Tecartus è stata valutata utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) per la rilevazione degli anticorpi che legano FMC63, ossia l'anticorpo originario del CAR anti-CD19. Finora, non è stata osservata alcuna immunogenicità delle cellule T CAR anti-CD19 nei pazienti affetti da MCL. In base a un saggio di screening iniziale, 17 pazienti nello studio ZUMA-2 sono risultati positivi agli anticorpi a tutti i test effettuati; tuttavia, un saggio ortogonale di conferma basato su cellule ha dimostrato che tutti i 17 pazienti nello studio ZUMA-2 erano negativi agli anticorpi a tutti i test effettuati. In base a un saggio di screening iniziale, 16 pazienti nello studio ZUMA-3 sono risultati positivi per gli anticorpi a tutti i test effettuati. Tra i pazienti con campioni valutabili per il saggio di conferma, due si sono confermati positivi agli anticorpi dopo il trattamento. Uno dei due pazienti aveva un risultato anticorpale positivo confermato dopo 6 mesi. Il secondo paziente aveva un risultato anticorpale positivo confermato al giorno 28 di ritrattamento e al mese 3. In questi pazienti non vi erano evidenze che dimostrano un'alterazione della cinetica della diffusione iniziale, della funzione delle cellule T CAR e della persistenza di Tecartus, oppure della sua sicurezza o efficacia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XL06.

Meccanismo d'azione

Tecartus è un medicinale contenente cellule T autologhe geneticamente modificate per esprimere il recettore chimerico per l'antigene (CAR) che riconosce l'antigene CD19, espresso sulla superficie delle cellule B tumorali e normali. A seguito del legame alle cellule target che esprimono l'antigene CD19 da parte delle cellule T CAR anti-CD19, il dominio co-stimolatore CD28 e il dominio di segnalazione CD3-zeta attivano le cascate di segnalazione a valle, che inducono l'attivazione delle cellule T, la proliferazione, l'acquisizione di funzioni effettrici e la secrezione di citochine e chemochine infiammatorie. Questa serie di eventi induce la morte delle cellule che esprimono l'antigene CD19.

Effetti farmacodinamici

Negli studi ZUMA-2 e ZUMA-3, terminata l'infusione di Tecartus, le risposte farmacodinamiche sono state valutate per un periodo di 4 settimane misurando l'aumento transitorio nel sangue di citochine,

chemochine e altre molecole. Sono stati analizzati i livelli di citochine e chemochine, tra cui IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferone gamma (IFN- γ) e recettore dell'IL-2 alfa. Il picco nell'aumento di tali valori è stato generalmente registrato entro i primi 8 giorni successivi all'infusione e i livelli sono generalmente tornati al valore basale nel giro di 28 giorni.

A causa dell'effetto "on target/off-tumour" di Tecartus, potrebbe verificarsi un periodo di aplasia delle cellule B a seguito del trattamento.

Le analisi translazionali eseguite al fine di identificare le associazioni tra i livelli di citochine e l'incidenza di CRS o reazioni avverse neurologiche hanno mostrato che livelli più elevati (picco e AUC a un mese) di diversi analiti sierici, inclusi IL-6, IL-10 e TNF- α , erano associati a reazioni avverse neurologiche e CRS di Grado 3 o superiore.

Efficacia e sicurezza clinica

MCL recidivante o refrattario: ZUMA-2

L'efficacia e la sicurezza di Tecartus sono state valutate nel corso di uno studio multicentrico di fase 2, in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario trattati precedentemente con chemioterapia contenente antracicline o bendamustine, con un anticorpo anti-CD20 e un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTKi) (ibrutinib o acalabrutinib). I pazienti idonei avevano, inoltre, una progressione della malattia dopo l'ultimo regime terapeutico o una malattia refrattaria all'ultima terapia. Non sono stati considerati idonei i pazienti con infezioni attive o gravi, con precedente trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), con cellule maligne rilevabili nel liquido cerebrospinale o metastasi nel cervello e una storia di linfoma o patologia del SNC. Nello studio ZUMA-2, in totale sono stati arruolati 74 pazienti (ossia, sono stati sottoposti a leucaferesi) e 68 di questi pazienti sono stati trattati con Tecartus. Tre pazienti non hanno ricevuto Tecartus a causa di insuccesso nel processo di produzione. Altri due pazienti non sono stati trattati a causa di progressione della malattia (decesso) dopo la leucaferesi. Un paziente non è stato trattato con Tecartus dopo aver ricevuto la chemioterapia linfodepletiva a causa di una fibrillazione atriale attiva in atto. Il set di analisi completo (*full analysis set*, FAS) è stato definito come tutti i pazienti che sono stati sottoposti alla leucaferesi. Un riepilogo delle caratteristiche basali dei pazienti è riportato nella Tabella 4.

Tabella 4 Riepilogo delle caratteristiche basali per lo studio ZUMA-2

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (FAS) (N = 74)
<i>Età (anni)</i>	
Mediana (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Uomini	84%
Numero mediano di terapie precedenti (min, max)	3 (1; 5)
<i>Sottogruppo recidivante/refrattario</i>	
Pazienti con recidiva dopo auto-SCT	42%
Pazienti con patologia refrattaria all'ultima terapia per MCL	39%
Pazienti con recidiva dopo l'ultima terapia per MCL	19%
Pazienti con malattia di stadio IV	86%
Pazienti con interessamento del midollo osseo	51%
<i>Caratteristiche morfologiche</i>	
MCL classico	54%
MCL blastoide	26%
Altro	1%
Non nota	19%

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (FAS) (N = 74)
<i>Pazienti che hanno ricevuto una terapia ponte</i>	
Si	38%
No	62%
<i>IHC dell'antigene Ki-67 del laboratorio centrale</i>	
N	49
Mediana	65%
Auto-SCT, trapianto autologo di cellule staminali; IHC, immunistochemica; Max, massimo; MCL, linfoma a cellule mantellari; Min, minimo.	

Tecartus è stato somministrato come infusione endovenosa singola a una dose target di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg (dose massima consentita: 2×10^8 cellule) dopo un regime chemioterapico linfodepletivo che prevedeva la somministrazione endovenosa di 500 mg/m² di ciclofosfamida e 30 mg/m² di fludarabina il 5°, il 4° e il 3° giorno prima del trattamento. Per controllare il carico della malattia era consentita la terapia ponte tra la leucaferesi e la chemioterapia linfodepletiva.

Per i pazienti trattati con Tecartus, il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e il rilascio del prodotto è stato di 13 giorni (intervallo: 9-20 giorni), mentre il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione di Tecartus è stato di 27 giorni (intervallo: 19-74 giorni, salvo un caso di 134 giorni). La dose mediana è stata di $2,0 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg. Tutti i pazienti hanno ricevuto l'infusione di Tecartus al giorno 0 e sono stati ricoverati in ospedale fino almeno al giorno 7.

La misura di esito primaria dello studio era il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), determinato secondo i criteri di Lugano 2014 da un comitato di revisione indipendente. Le misure di esito secondarie includevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR), la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) e la gravità degli eventi avversi.

Per l'analisi primaria è stato definito un set di analisi a priori che consisteva dei primi 60 pazienti trattati con Tecartus la cui risposta è stata valutata 6 mesi dopo la valutazione della malattia alla settimana 4 dopo l'infusione di Tecartus. In questo set di analisi di 60 pazienti l'ORR è stata pari al 93% mentre il tasso di risposta completa (*complete response*, CR) è stato pari al 67%. L'ORR è stato significativamente superiore rispetto al tasso del 25% del controllo storico predefinito con un livello di significatività dello 0,025 ($p < 0,0001$) a una coda.

Le analisi di follow-up a 24 mesi dell'efficacia aggiornate sono state condotte utilizzando il set dell'analisi basata sull'intenzione al trattamento modificata (*intent-to-treat*, mITT), formato da 68 pazienti trattati con Tecartus. Nell'analisi di follow-up a 24 mesi, i tassi di ORR e CR nei 68 pazienti del set di analisi mITT erano, rispettivamente, del 91% e 68%.

I risultati della popolazione FAS dell'analisi primaria e dell'analisi di follow-up a 24 mesi sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5 Riepilogo dei risultati di efficacia per lo studio ZUMA-2

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi ^a (FAS) (N = 74)	
	Analisi primaria	Follow-up a 24 mesi
Tasso di risposta obiettiva (ORR), n (%) [IC al 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR n (%) [IC al 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR n (%) [IC al 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Durata della risposta (DOR)^b		
Mediana in mesi [IC al 95%]	NR [10,4; NV]	28,2 (13,5; 47,1)

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi ^a (FAS) (N = 74)	
	Analisi primaria	Follow-up a 24 mesi
Tasso di risposta obiettiva (ORR), n (%) [IC al 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
Intervallo ^c in mesi	0,0+; 35,0+	0,0+, 53,0+
Risposte in corso, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Sopravvivenza libera da progressione		
Mediana, mesi [IC al 95%]	16,2 [9,9; NV]	24,0 (10,1, 48,2)
Sopravvivenza globale		
Mediana, mesi [IC al 95%]	NR [24,6; NV]	47,4 (24,6, NV)
OS a 6 mesi (%) [IC 95%]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
OS a 12 mesi (%) [IC 95%]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS a 24 mesi (%) [IC 95%]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS a 30 mesi (%) [IC 95%]	Non applicabile	56,2 (44,1, 66,7)
OS a 36 mesi (%) [IC 95%]	Non applicabile	53,9 (41,5, 64,8)
OS a 54 mesi (%) [IC 95%]	Non applicabile	38,7 (24,8, 52,4)
Follow-up mediano in mesi (min, max)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3, 57,0)

IC, intervallo di confidenza; CR, remissione completa; FAS, set di analisi completo; NV, non valutabile; NR, non raggiunto; OS, sopravvivenza globale; PR, remissione parziale.

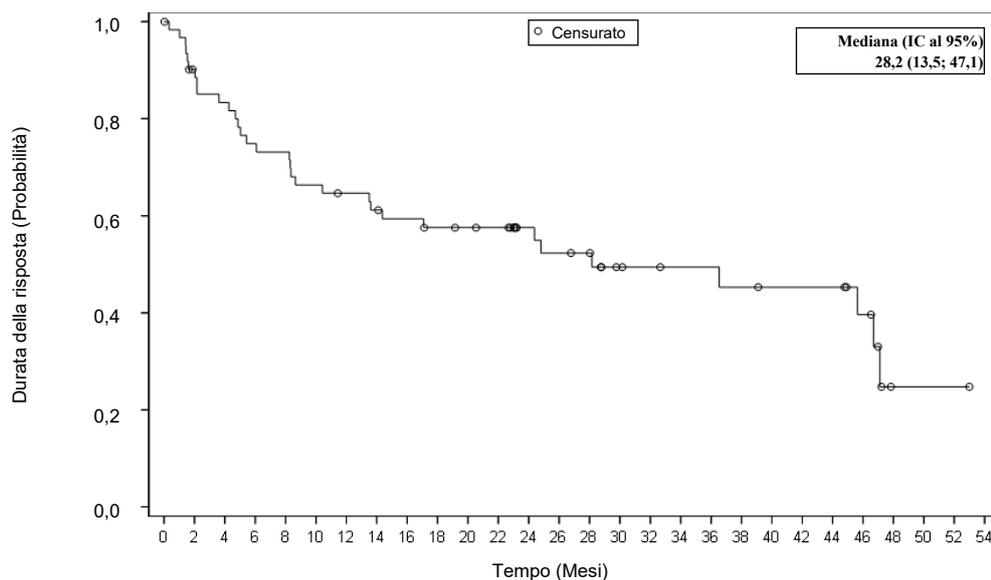
a Dei 74 pazienti arruolati (ossia sottoposti a leucaferesi), 69 hanno ricevuto una chemioterapia linfodepletiva e 68 Tecartus.

b Tra tutti i responder. La DOR è misurata dalla data della prima risposta obiettiva alla data della progressione o del decesso.

c Il simbolo + indica un valore censurato.

d Alla data di cutoff dei dati. Le percentuali sono calcolate utilizzando come denominatore il numero totale di pazienti nel set dell'analisi.

Figura 1 DOR di Kaplan Meier nel gruppo FAS



Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecartus in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del MCL (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

ALL a precursori di cellule B recidivante o refrattaria: ZUMA-3

L'efficacia e la sicurezza di Tecartus sono state valutate nel corso di uno studio multicentrico di fase 2, in aperto condotto su pazienti adulti con ALL a precursori di cellule B recidivante o refrattaria. È stata definita recidivante o refrattaria in base a uno dei seguenti criteri: refrattaria primitiva; prima recidiva

dopo una remissione di durata ≤ 12 mesi; recidivante o refrattaria dopo una terapia di seconda linea o successiva; recidivante o refrattaria dopo trapianto allogenico di cellule staminali (allo-SCT) (purché il trapianto fosse avvenuto ≥ 100 giorni prima dell'arruolamento e non fossero stati assunti medicinali immunosoppressivi ≤ 4 settimane prima dell'arruolamento). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con infezioni attive o gravi, malattia del trapianto contro l'ospite attiva e storia di patologie del SNC. Erano idonei i pazienti con malattia del SNC-2 senza alterazioni neurologiche clinicamente evidenti. Nella fase 2 dello studio ZUMA-3 sono stati arruolati (ossia sottoposti a leucaferesi) 71 pazienti e sono stati trattati con Tecartus 55 pazienti. A 6 pazienti non non è stato possibile somministrare Tecartus a causa di insuccesso nel processo di produzione. Altri otto pazienti non sono stati trattati, principalmente a causa di eventi avversi dopo la leucaferesi. Due pazienti sottoposti a leucaferesi e che avevano ricevuto la chemioterapia linfodepletiva non sono stati trattati con Tecartus: un paziente ha sviluppato batteriemia e febbre neutropenica e l'altro non soddisfaceva i criteri per l'eleggibilità dopo la chemioterapia linfodepletiva. Il set FAS ha incluso tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi mentre il set di analisi basata sull'intenzione al trattamento modificata (intent-to-treat modificato, mITT) include tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi e trattati con Tecartus nella fase 2. Un riepilogo delle caratteristiche basali dei pazienti è riportato nella Tabella 6.

Tabella 6 Riepilogo delle caratteristiche basali della fase 2 di ZUMA-3

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (FAS) (N = 71)	Tutti i pazienti trattati (mITT) (N = 55)
<i>Età (anni)</i>		
Mediana (min, max)	44 (19; 84)	40 (19; 84)
Sesso maschile	58%	60%
Etnia bianca	72%	67%
Malattia refrattaria primitiva	30%	33%
Malattia recidivante/refrattaria dopo ≥ 2 linee di terapia	76%	78%
Prima recidiva se prima remissione ≤ 12 mesi	28%	29%
<i>Numero di linee di terapia precedenti</i>		
Mediana (min, max)	2 (1; 8)	2 (1; 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Terapie precedenti</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Cromosoma Philadelphia (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, trapianto allogenico di cellule staminali; Max, massimo; Min, minimo		

Dopo la chemioterapia linfodepletiva, Tecartus è stato somministrato ai pazienti come infusione endovenosa singola a una dose target di 1×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg (dose massima consentita: 1×10^8 cellule). Il regime di chemioterapia linfodepletiva prevedeva la somministrazione endovenosa di 900 mg/m^2 di ciclofosfamida nell'arco di 60 minuti il 2° giorno prima dell'infusione di Tecartus e di 25 mg/m^2 di fludarabina nell'arco di 30 minuti il 4°, il 3° e il 2° giorno prima dell'infusione di Tecartus. Dei 55 pazienti che hanno ricevuto Tecartus, 51 avevano ricevuto la terapia ponte tra la leucaferesi e la chemioterapia linfodepletiva per controllare il carico della malattia.

Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e il rilascio del prodotto è stato di 16 giorni (intervallo: 11-42 giorni), mentre il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e l'infusione di Tecartus è stato di 29 giorni (intervallo: 20-60 giorni). La dose mediana è stata di $1,0 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg. Tutti i pazienti hanno ricevuto l'infusione di Tecartus il giorno 0 e sono stati ricoverati in ospedale fino almeno al giorno 7.

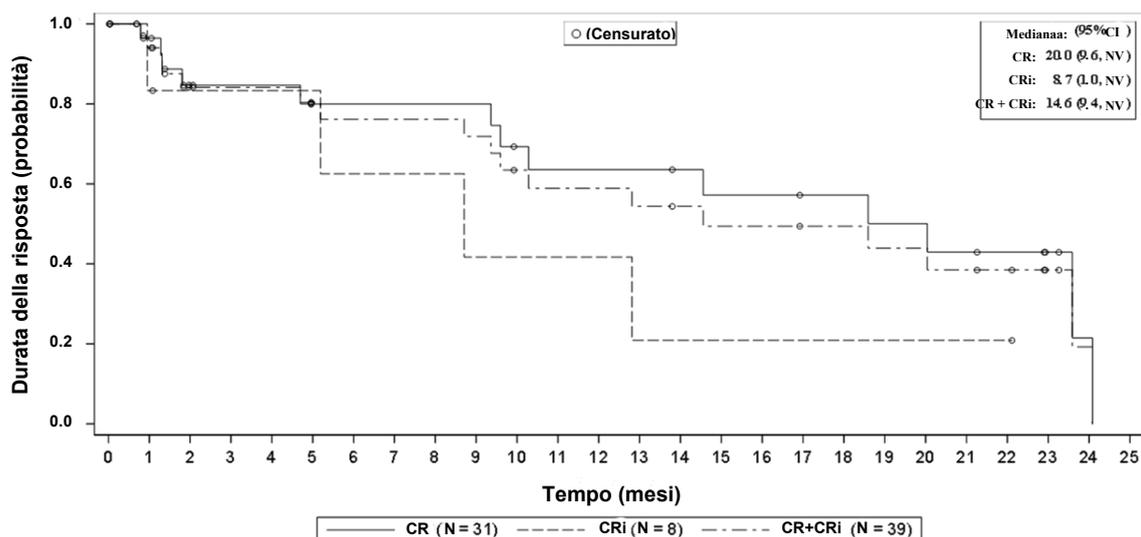
La misura di esito primaria era il tasso di remissione completa globale (*overall complete remission*, OCR) (remissione completa [CR] + remissione completa con recupero ematologico incompleto [CRi]) nei pazienti trattati con Tecartus, determinato da un comitato di revisione indipendente. Nei 55 pazienti trattati con Tecartus (mITT), il tasso di OCR è stato del 70,9% con un tasso di CR del 56,4% (Tabella 7), che era significativamente superiore rispetto al tasso del 40% del controllo predefinito. Nei 39 pazienti che avevano ottenuto una CR o una CRi, il tempo alla risposta mediano è stato di 1,1 mesi (intervallo: da 0,85 a 2,99 mesi).

Tutti i pazienti trattati avevano un potenziale follow-up per ≥ 18 mesi con un tempo di follow-up mediano di 20,5 mesi (IC al 95%: 0,3; 32,6 mesi) e un tempo di follow-up mediano per l'OS di 24,0 mesi (IC al 95%: 23,3; 24,6).

Tabella 7 Riepilogo dei risultati di efficacia per la fase 2 di ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Tasso di OCR (CR + CRi) n (%) [IC al 95%]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Tasso di CR, n (%) [IC al 95%]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Tasso negativo del residuo minimo di malattia (MRD) nei pazienti con OCR (CR o CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Durata della remissione, mediana in mesi [IC al 95%] ^b Intervallo mediano in mesi	14,6 [9,4; NV] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NV] ^c (0,03+; 24,08+)
<p>IC, intervallo di confidenza; CR, remissione completa; NV, non valutabile.</p> <p>a. Dei 71 pazienti arruolati (e sottoposti a leucaferesi), 57 hanno ricevuto la chemioterapia di condizionamento e 55 Tecartus.</p> <p>b. I soggetti sono stati censurati all'ultima valutazione della malattia valutabile prima dell'inizio di una nuova terapia antitumorale (ad eccezione della ripresa di un inibitore della tirosin-chinasi) o dell'allo-SCT per escludere ogni contributo che la nuova terapia avrebbe potuto avere sulla DOR e che potrebbe confondere il contributo di KTE-X19. I risultati delle analisi che non avevano censurato per l'allo-SCT successivo o <u>l'inizio di una nuova terapia antitumorale erano in linea con quelli delle analisi che avevano censurato gli eventi.</u></p> <p>c. La durata della remissione è stata definita solo per i soggetti che hanno raggiunto una OCR; pertanto, i risultati dell'analisi della popolazione FAS e mITT erano identici.</p>		

Figura 2 DOR di Kaplan Meier nel set di analisi mITT^a



a. La DOR è stata definita solo per i soggetti che hanno ottenuto una OCR, pertanto i risultati dell'analisi della popolazione FAS e mITT erano identici.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecartus in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con ALL a cellule B e ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecartus per il trattamento della ALL nella popolazione pediatrica con peso corporeo inferiore a 6 kg. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale sia nella popolazione di pazienti con MCL che con ALL. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cinetica cellulare

Linfoma a cellule mantellari (MCL)

Nello studio ZUMA-2, dopo l'infusione di Tecartus a una dose di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg, le cellule T CAR anti-CD19 hanno mostrato una diffusione iniziale rapida, seguita da una diminuzione a livelli vicini al valore basale entro 3 mesi. Il picco di concentrazione delle cellule T CAR anti-CD19 si è avuto nei primi 7-15 giorni dall'infusione.

Nei pazienti con MCL, il numero di cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è stato associato con la risposta obiettiva (CR o PR) (Tabella 8).

Tabella 8 Riepilogo della farmacocinetica brexucabtagene autoleucel nello studio ZUMA-2

Numero di cellule T CAR anti-CD19	Pazienti responder (CR o PR) (N = 63)	Pazienti non responder (N = 5)	Valore P
Picco (cellule/μL) Mediana [min; max], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (cellule/μL·giorno) Mediana [min; max], n	1 386,28 [3,83-2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Il valore P è calcolato mediante test di Wilcoxon

I valori mediani di picco delle cellule T CAR anti-CD19 sono stati di 74,08 cellule/μL nei pazienti con MCL con età ≥ 65 anni (n = 39) e di 112,45 cellule/μL nei pazienti con MCL con età < 65 anni (n = 28). I valori mediani dell'AUC delle cellule T CAR anti-CD19 sono stati di 876,48 cellule/μL·giorno nei pazienti con MCL con età ≥ 65 anni e di 1 640,21 cellule/μL·giorno nei pazienti con MCL con età < 65 anni.

Leucemia linfoblastica acuta (ALL)

Nello studio ZUMA-3 (fase 2), dopo l'infusione di Tecartus a una dose target di 1×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg, le cellule T CAR anti-CD19 hanno mostrato una diffusione iniziale rapida, seguita da una diminuzione a livelli vicini al valore basale entro 3 mesi. Il tempo mediano al raggiungimento del picco delle cellule T CAR anti-CD19 rientrava nei primi 15 giorni dopo l'infusione di Tecartus.

Un riepilogo della farmacocinetica di Tecartus nel tempo basata sulla valutazione della risposta globale effettuata a livello centrale è riportato nella Tabella 9.

Tabella 9 Riepilogo della farmacocinetica di brexucabtagene autoleucel nella fase 2 di ZUMA-3

Numero di cellule T CAR anti-CD19	Pazienti con remissione completa globale (CR/CRi) (N = 39)	Pazienti con remissione non completa ^a (N = 16)	Valore P
Picco (cellule/μL) Mediana [min; max], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (cellule/μL·giorno) Mediana [min; max], n	424,03 [da 14,12 a 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Per tre dei 39 soggetti che hanno raggiunto la CR o la CRi e 2 dei 16 soggetti che erano non-CR/CRi non vi erano dati disponibili sulle cellule T CAR anti-CD19 ad alcuna visita post-infusione.
- La remissione non completa include tutti i soggetti non-CR/CRi con risposta classificata come remissione non completa con recupero ematologico parziale, midollo osseo aplastico o ipoplastico senza blasti (N = 4), risposta parziale (N = 0), nessuna risposta (N = 9) o non valutabile (N = 3).
- Il valore P è stato calcolato mediante il test di Wilcoxon.

Il picco mediano di cellule T CAR anti-CD19 è stato di 34,8 cellule/μL nei pazienti con ALL con età ≥ 65 anni (n = 8) e di 17,4 cellule/μL nei pazienti con ALL con età < 65 anni (n = 47). La AUC mediana delle cellule T CAR anti-CD19 è stata di 425,0 cellule/μL·giorno nei pazienti con ALL con età ≥ 65 anni e di 137,7 cellule/μL·giorno nei pazienti con ALL con età < 65 anni.

Nei pazienti con MCL e ALL, il sesso non ha avuto un impatto significativo sull'AUC_{Giorno 0-28} e la C_{max} di Tecartus.

Non sono stati condotti studi con Tecartus in pazienti con compromissione epatica e renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tecartus contiene cellule T umane ingegnerizzate, pertanto non esistono saggi *in vitro* né modelli *ex vivo* o *in vivo* che possano valutare accuratamente le caratteristiche tossicologiche del prodotto

umano. Di conseguenza, non sono stati effettuati i tradizionali studi tossicologici utilizzati nello sviluppo dei medicinali.

Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità o sulla genotossicità.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cryostor CS10 (contiene DMSO)
Sodio cloruro
Albumina umana

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

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

Una volta scongelato, Tecartus è stabile per un massimo di 3 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C). Tuttavia, è necessario che l'infusione di Tecartus abbia inizio entro 30 minuti dal termine dello scongelamento e che il tempo totale di infusione non superi i 30 minuti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tecartus deve essere conservato in azoto liquido in fase gassosa (a temperatura ≤ -150 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente sarà pronto per il trattamento, al fine di garantire che riceva cellule autologhe vive e vitali. Il prodotto scongelato non deve essere ricongelato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'irradiazione può causare l'inattivazione del prodotto.

Precauzioni che devono essere adottate prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Tecartus devono adottare misure di precauzione appropriate (indossare guanti e una protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

- Controllare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori del paziente riportati sul contenitore metallico di Tecartus.
- La sacca per infusione contenente Tecartus non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.
- Una volta confermata l'identità del paziente, rimuovere la sacca per infusione dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca.
- Ispezionare la sacca per infusione visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca risulta danneggiata, seguire le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana (e contattare immediatamente la azienda produttrice Kite).

Scongelamento

- Posizionare la sacca per infusione in una seconda sacca.
- Scongelare Tecartus a circa 37 °C mediante un bagno ad acqua o un metodo di scongelamento a secco, fino a far scomparire qualsiasi traccia visibile di ghiaccio nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per rimuovere eventuali aggregati di materiale cellulare. Se nella sacca sono ancora visibili aggregati di cellule, continuare a miscelarne delicatamente il contenuto. I piccoli aggregati di materiale cellulare dovrebbero disperdersi se il contenuto della sacca viene agitato manualmente con delicatezza. Tecartus non deve essere sottoposto a lavaggio, centrifugazione e/o risospensione in un altro liquido prima dell'infusione. Lo scongelamento dovrebbe richiedere circa 3-5 minuti. Una volta scongelato, Tecartus è stabile a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 3 ore. Tuttavia, è necessario che l'infusione abbia inizio entro 30 minuti dal termine dello scongelamento.

Somministrazione

- Solo per uso autologo singolo.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili tocilizumab e dispositivi di emergenza. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Si raccomanda di somministrare Tecartus mediante accesso venoso centrale.
- Verificare nuovamente che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori sulla sacca di Tecartus.
- Lavare le linee infusionali con 9 mg/mL (0,9%) di soluzione fisiologica per iniezione (0,154 mmol di sodio per mL) prima dell'infusione.
- Infondere l'intero contenuto della sacca di Tecartus entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.
- Agitare delicatamente la sacca durante l'infusione per evitare la formazione di aggregati cellulari.
- Terminata l'infusione dell'intero contenuto della sacca, lavare le linee infusionali con 9 mg/mL (0,9%) di soluzione fisiologica per iniezione (0,154 mmol di sodio per mL) alla stessa velocità di infusione, al fine di garantire che venga somministrata l'intera dose del trattamento.

Devono essere adottate precauzioni per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono entrati in contatto con Tecartus (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi secondo le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale a Tecartus occorre seguire le linee guida locali relative alla gestione dei materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono entrati potenzialmente in contatto con Tecartus devono essere decontaminati utilizzando un disinfettante appropriato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1492/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 07 dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Elementi chiave:

Disponibilità di tocilizumab e qualifica dei centri

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Tecartus siano specificatamente qualificati in base al programma concordato di controllo e distribuzione come segue:

- garantendo presso il centro, per ogni paziente, l'accesso immediato ad una dose di tocilizumab prima dell'infusione di Tecartus. La struttura clinica qualificata deve avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la sindrome da rilascio di citochine (CRS).
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei pazienti abbiano completato il programma educativo.
- come parte del percorso formativo di qualificazione dei centri, garantendo che gli operatori sanitari siano informati della necessità di contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ricevere raccomandazioni per la raccolta e l'analisi dei campioni tumorali nel caso di sviluppo di una neoplasia secondaria.

Programma educativo – Prima del lancio di Tecartus in ogni Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo con l'autorità nazionale competente.

Programma educativo per gli operatori sanitari

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

- fornire informazioni sullo studio di follow-up a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia e sull'importanza di contribuire a un tale studio
- facilitare l'identificazione della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, inclusa l'ICANS
- facilitare la gestione della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, inclusa l'ICANS
- assicurare un adeguato monitoraggio della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, inclusa l'ICANS
- facilitare la consegna delle informazioni importanti ai pazienti
- garantire che le reazioni avverse siano segnalate adeguatamente e in modo appropriato
- assicurare, prima del trattamento, che sia disponibile presso la struttura clinica almeno una dose di tocilizumab per ogni paziente. La struttura clinica qualificata deve avere accesso a dosi supplementari di tocilizumab entro 8 ore; nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.

Programma educativo per il paziente

Per informare e spiegare ai pazienti:

- i rischi della CRS e delle reazioni avverse neurologiche gravi, associate a Tecartus

- la necessità di riportare immediatamente i sintomi al medico curante
- la necessità di rimanere nei pressi della struttura dove Tecartus è stato somministrato per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Tecartus
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

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

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

Descrizione	Tempistica
Al fine di definire ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario (r/r) e in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (ALL) r/r, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico basato sui dati di registro, in base a un protocollo concordato.	MCL: 31 marzo 2043 ALL: 31 dicembre 2042

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario e il rapporto beneficio/rischio nelle donne, nei pazienti anziani e in quelli gravemente affetti, il titolare dell'autorizzazione in commercio deve presentare i risultati di uno studio prospettico che ha analizzato l'efficacia e la sicurezza basato sui dati dello stesso registro utilizzato per definire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus, in base a un protocollo concordato.	30 aprile 2027
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con ALL r/r, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati del follow-up dello studio clinico ZUMA-3 (Parte 1 e Parte 2).	31 ottobre 2024
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Tecartus in pazienti adulti con ALL r/r, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale prospettico basato sui dati di un registro, secondo un protocollo concordato.	31 dicembre 2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE METALLICO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellule dispersione per infusione
brexucabtagene autoleucel (cellule T CAR vitali)

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

Cellule T autologhe umane trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per il recettore chimerico per l'antigene (CAR).

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

Contiene: da 0,4 a 2×10^8 cellule T CAR+ vitali.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Cryostor CS10 (contiene DMSO), albumina umana, sodio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Una sacca sterile per infusione

Contenuto: circa 68 mL di dispersione cellulare

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non irradiare.

Miscelare delicatamente il contenuto della sacca durante lo scongelamento.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso endovenoso.

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

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

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane.
Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti secondo le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana.

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

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

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

EU/1/20/1492/001

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

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

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

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

SACCA PER INFUSIONE

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

Tecartus 0,4 – 2×10^8 cellule dispersione per infusione
brexucabtagene autoleucel (cellule T CAR vitali)
Solo per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

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

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

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Contenuto: circa 68 mL di dispersione cellulare

6. ALTRO

Solo per uso autologo.
Verificare l'ID paziente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tecartus, 0,4 – 2 × 10⁸ cellule, dispersione per infusione brexucabtagene autoleucel (cellule T CAR vitali)

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Tecartus e a cosa serve

Tecartus è una terapia genica utilizzata per il trattamento del linfoma a cellule mantellari e della leucemia linfoblastica acuta a cellule B negli adulti. Viene utilizzata quando le altre terapie disponibili risultano inefficaci (malattia recidivante o refrattaria). Il medicinale è prodotto appositamente per lei dai suoi stessi globuli bianchi che sono stati modificati ed è conosciuto come brexucabtagene autoleucel.

Il linfoma a cellule mantellari e la leucemia linfoblastica acuta a cellule B sono tipi di tumori che colpiscono parte del sistema immunitario (le difese dell'organismo), interessando un tipo di globuli bianchi noti come linfociti B. Sia nel linfoma a cellule mantellari che nella leucemia linfoblastica acuta a cellule B, i linfociti B aumentano in maniera incontrollata e si accumulano nel tessuto linfatico, nel midollo osseo o nel sangue.

Come agisce Tecartus

I globuli bianchi vengono prelevati dal suo sangue e modificati geneticamente in modo tale che attacchino le cellule tumorali presenti nel corpo. Quando Tecartus viene infuso nel sangue, i globuli bianchi modificati uccidono le cellule tumorali.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecartus

Non si sottoponga alla somministrazione di Tecartus

- se è allergico ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico;

- se non può ricevere il medicinale per ridurre il numero di globuli bianchi nel sangue (*chemioterapia linfodepletiva*) (vedere inoltre paragrafo 3, Come è somministrato Tecartus).

Avvertenze e precauzioni

Tecartus viene prodotto a partire dai suoi stessi globuli bianchi e deve essere somministrato esclusivamente a lei (*uso autologo*).

Test e controlli

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

- controllo dei polmoni, del cuore, dei reni e della pressione sanguigna
- controlli per rilevare la presenza di segni di infezione o infiammazione e decidere se debbano essere trattati prima dell'infusione di Tecartus
- controlli per rilevare un peggioramento del tumore
- controllo per rilevare la presenza di segni di malattia del trapianto contro l'ospite, che può verificarsi dopo un trapianto. Questa condizione si verifica quando le cellule trapiantate attaccano il corpo del ricevente, causando sintomi come eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci
- esami del sangue per rilevare la presenza di acido urico e contare quante cellule tumorali ci sono in circolo. Questo serve per vedere se è probabile che lei sviluppi una condizione chiamata *sindrome da lisi tumorale*. Potrebbero esserle somministrati medicinali per aiutare a prevenire tale condizione
- esami per l'infezione da virus dell'epatite B, virus dell'epatite C o da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
- controllo se ha ricevuto una vaccinazione nelle 6 settimane precedenti o prevede di riceverne una nei prossimi mesi
- controllo se ha ricevuto in precedenza un trattamento che si lega alla proteina chiamata CD19.

In alcuni casi, non è possibile procedere al trattamento con Tecartus. Se l'infusione di Tecartus viene posticipata di oltre 2 settimane dal momento in cui si è sottoposto alla chemioterapia linfodepletiva, potrebbe doversi sottoporre nuovamente al trattamento chemioterapico linfodepletivo (vedere paragrafo 3, Come è somministrato Tecartus).

Dopo aver ricevuto l'infusione di Tecartus

Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere o si rechi al pronto soccorso nei seguenti casi:

- brividi, estrema stanchezza, debolezza, giramenti di testa, mal di testa, tosse, fiato corto o battito del cuore accelerato o irregolare, nausea grave, vomito o diarrea, che potrebbero essere sintomi di una condizione chiamata *sindrome da rilascio di citochine*. Si misuri la temperatura corporea due volte al giorno per 3-4 settimane dopo il trattamento con Tecartus. Se la temperatura è alta, si rechi immediatamente dal medico
- crisi convulsive, tremore, difficoltà a parlare o borbottamento, perdita di coscienza o abbassamento del livello di coscienza, confusione e disorientamento, perdita di equilibrio o di coordinazione
- febbre (es. temperatura superiore a 38 °C), che potrebbe essere sintomo di infezione
- estrema stanchezza, debolezza e fiato corto, che potrebbero essere sintomi di una carenza di globuli rossi
- sanguinamento o facile comparsa di lividi, il che potrebbe essere un sintomo di un abbassamento dei livelli delle cellule del sangue chiamate piastrine.

Se rientra in uno dei casi menzionati (o non ne è completamente sicuro), si rivolga al medico o all'infermiere.

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

Le verrà chiesto di essere iscritto in un registro per almeno 15 anni, per meglio comprendere gli effetti a lungo termine di Tecartus.

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

Bambini, adolescenti e giovani adulti

Tecartus non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni o nei giovani adulti di età inferiore a 26 anni.

Altri medicinali e Tecartus

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

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

In particolare, non le devono essere somministrati determinati vaccini denominati vaccini vivi:

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

Parli con il medico se deve sottoporsi a vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

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

- Se è incinta o se sospetta di esserlo dopo il trattamento con Tecartus, ne parli immediatamente con il medico.
- Dovrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Tecartus può essere somministrato esclusivamente se i risultati indicano che lei non è incinta.

Discuta con il medico la possibilità di affrontare una gravidanza se ha ricevuto Tecartus.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tecartus può causare problemi come stato mentale alterato o abbassamento del livello di coscienza, confusione e crisi convulsive nelle 8 settimane successive alla somministrazione.

Eviti di guidare, usare macchinari e di prendere parte ad attività che richiedono particolare vigilanza almeno per 8 settimane dopo il trattamento con Tecartus oppure fino a quando il medico non riterrà che la sua ripresa sia completa.

Tecartus contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e gentamicina

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per sacca per infusione. Questo equivale al 15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Contiene anche DMSO e gentamicina, che possono causare reazioni di ipersensibilità gravi.

3. Come è somministrato Tecartus

Tecartus le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario.

- Dal momento che Tecartus viene prodotto a partire dai suoi stessi globuli bianchi, per prima cosa le sue cellule saranno prelevate ai fini della preparazione del medicinale. Il medico le preleverà un po' di sangue utilizzando un catetere inserito in una vena (una procedura chiamata *leucaferesi*). Alcuni dei suoi globuli bianchi vengono separati dal sangue e il resto del sangue le verrà infuso di nuovo nella vena. Questa procedura può richiedere da 3 a 6 ore e potrebbe dover essere ripetuta.
- I globuli bianchi saranno inviati a un centro di produzione per la produzione di Tecartus. Normalmente trascorrono circa 2-3 settimane prima che Tecartus sia pronto, ma la tempistica può variare.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Tecartus

Alcuni giorni prima di ricevere Tecartus si sottoporrà a chemioterapia linfodepletiva che consentirà ai globuli bianchi modificati contenuti in Tecartus di moltiplicarsi nel suo organismo quando le verrà somministrato il medicinale.

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

- paracetamolo;
- un antistaminico come difenidramina.

Come le verrà somministrato Tecartus

Tecartus le sarà sempre somministrato in un centro clinico.

- Tecartus viene somministrato in una dose singola.
- Il medico o l'infermiere le somministrerà Tecartus mediante infusione singola attraverso un catetere inserito in una vena (*infusione endovenosa*) nell'arco di circa 30 minuti.
- Tecartus è la versione geneticamente modificata dei suoi globuli bianchi. Di conseguenza, l'operatore sanitario che maneggia il trattamento adotterà precauzioni appropriate (indossando guanti e occhiali) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive e seguirà le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana per pulire o smaltire tutti i materiali entrati in contatto con Tecartus.

Dopo che ha ricevuto Tecartus

- Rimanga nei pressi dell'ospedale dove è stato trattato per almeno 4 settimane dopo il trattamento con Tecartus. Il medico le consiglierà di recarsi in ospedale quotidianamente per almeno 10 giorni o di rimanere ricoverato per i primi 10 giorni dopo il trattamento con Tecartus. In questo modo il medico può controllare se il trattamento sta funzionando e può assisterla se compaiono effetti indesiderati.

Se non può presentarsi a un appuntamento, contatti il medico o il centro di trattamento il prima possibile per stabilire una nuova data per l'appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Non provi a trattare gli effetti indesiderati da solo.

Tecartus può causare effetti indesiderati, i quali possono essere gravi o potenzialmente letali. **Informi immediatamente il medico** se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati dopo l'infusione di Tecartus.

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

- Febbre, brividi, calo della pressione sanguigna, che possono causare sintomi come giramenti di testa, sensazione di stordimento, liquido nei polmoni. Questi sintomi possono essere gravi e anche causare la morte (sono tutti sintomi di una condizione chiamata *sindrome da rilascio di citochine*).
- Perdita di coscienza o abbassamento del livello di coscienza, confusione o perdita di memoria causati da disturbi del funzionamento del cervello, difficoltà a parlare o borbottamento, tremore involontario, crisi convulsive, confusione improvvisa con agitazione, disorientamento, allucinazioni o irritabilità (*vaneggiamento*).
- Febbre, brividi, che possono essere segni di un'infezione.

Altri possibili effetti indesiderati

Di seguito sono elencati altri effetti indesiderati. Se questi effetti indesiderati diventano gravi o seri, informi immediatamente il medico.

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

- Numero basso anormale dei globuli bianchi, che può aumentare il rischio di infezione.
- Basso numero di cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue (*trombocitopenia*): i sintomi possono includere sanguinamento eccessivo o prolungato oppure lividi.
- Pressione sanguigna elevata.
- Diminuzione del numero di globuli rossi (le cellule che trasportano l'ossigeno nel sangue): i sintomi possono includere estrema stanchezza e perdita di energie.
- Estrema stanchezza.
- Battito del cuore accelerato o rallentato.
- Diminuzione della quantità di ossigeno che arriva ai tessuti del corpo: i sintomi possono includere cambiamenti del colore della pelle, confusione e respiro accelerato.
- Fiato corto, tosse.
- Eccessivo sanguinamento.
- Nausea, stitichezza, diarrea, dolore addominale, vomito.
- Dolore muscolare, articolare e osseo, dolore degli arti.
- Mancanza di energia o di forza, debolezza muscolare, difficoltà a muoversi, spasmo muscolare.
- Mal di testa.
- Problemi ai reni che causano la ritenzione di liquidi da parte del corpo, l'accumulo di liquidi nei tessuti (*edema*), che può provocare aumento di peso e difficoltà a respirare.
- Livelli elevati di acido urico e zucchero (*glucosio*), verificati tramite gli esami del sangue.
- Diminuzione dei livelli di sodio, magnesio, fosfato, potassio o calcio, verificata tramite gli esami del sangue.
- Appetito ridotto, bocca dolorante.
- Difficoltà a dormire, ansia.
- Gonfiore degli arti, liquido attorno ai polmoni (*versamento della pleura*).
- Eruzione cutanea o problemi alla pelle.
- Abbassamento dei livelli delle immunoglobuline, verificato tramite gli esami del sangue, che potrebbe causare infezioni.
- Aumento degli enzimi del fegato, verificato tramite gli esami del sangue.

- Dolore ai nervi.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Bassi livelli di albumina, verificati tramite gli esami del sangue.
- Livelli di bilirubina elevati verificati tramite gli esami del sangue.
- Battito del cuore irregolare (*aritmia*).
- Incapacità di controllare i movimenti del corpo.
- Bocca secca, disidratazione, difficoltà a deglutire.
- Diminuzione della produzione di urina (a causa dei problemi renali precedentemente indicati).
- Respiro corto (*insufficienza respiratoria*).
- Difficoltà a respirare che rende difficile pronunciare una frase completa, tosse dovuta alla presenza di liquido nei polmoni.
- Aumento della pressione all'interno del cranio.
- Coaguli di sangue: i sintomi possono includere dolore toracico o dorsale alto, difficoltà a respirare, tosse con emissione di sangue o crampi dolorosi, gonfiore di una sola gamba, pelle calda e scurita intorno all'area dolorante.
- Alterazione della capacità del sangue di formare coaguli (*coagulopatia*): i sintomi possono includere sanguinamento eccessivo o prolungato oppure lividi.
- Alterazioni della vista, che rendono difficoltoso vedere le cose.
- Reazioni correlate all'infusione: i sintomi includono capogiro o svenimento, rossore, eruzione cutanea, prurito, febbre, fiato corto o vomito, dolore addominale e diarrea.
- Ipersensibilità: i sintomi possono includere eruzione cutanea, orticaria, prurito, gonfiore e anafilassi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Tecartus

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici.

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

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

Non ricongelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tecartus

Il principio attivo è brexucabtagene autoleucel (dispersione per infusione da $0,4 - 2 \times 10^8$ cellule)
Ogni singola sacca per infusione specifica per il paziente contiene una dispersione di cellule T CAR-positivo vitali anti-CD19 in circa 68 mL per una dose target di 2×10^6 cellule T CAR-positivo vitali anti-CD19/kg per i pazienti con linfoma a cellule mantellari e una dose target di 1×10^6 cellule T CAR-positivo vitali anti-CD19/kg per i pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B.
Gli altri componenti (eccipienti) sono: Cryosstor CS10 (contiene DMSO), cloruro di sodio, albumina umana. Vedere il paragrafo 2 "Tecartus contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e gentamicina residua".

Questo medicinale contiene cellule del sangue umano geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di Tecartus e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati in futuro su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

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

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È importante che legga l'intero contenuto della procedura prima di somministrare Tecartus.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Tecartus deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili ed ermetici.
- Questo medicinale contiene cellule del sangue umano. Gli operatori sanitari che maneggiano Tecartus devono adottare precauzioni appropriate (indossare guanti e una protezione per gli occhi) al fine di evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Le superfici di lavoro e i materiali che sono entrati potenzialmente in contatto con Tecartus devono essere decontaminati secondo le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana.

Preparazione prima della somministrazione

- Controllare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori del paziente riportati sul contenitore metallico di Tecartus.
- La sacca per infusione contenente il prodotto Tecartus non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.
- Una volta confermata l'identità del paziente, rimuovere la sacca per infusione dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca.
- Ispezionare la sacca per infusione visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca risulta danneggiata, seguire le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana (oppure contattare immediatamente Kite).

Scongelamento

- Posizionare la sacca per infusione in una seconda sacca.
- Scongelare Tecartus a circa 37 °C mediante un bagno ad acqua o un metodo di scongelamento a secco, fino a far scomparire qualsiasi traccia visibile di ghiaccio nella sacca per infusione. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per rimuovere eventuali aggregati di materiale cellulare. Se nella sacca sono ancora visibili aggregati di cellule, continuare a miscelarne delicatamente il contenuto. I piccoli aggregati di materiale cellulare dovrebbero disperdersi se il contenuto della sacca viene agitato manualmente con delicatezza. Tecartus non deve essere sottoposto a lavaggio, centrifugazione e/o risospensione in un altro liquido prima dell'infusione. Lo scongelamento dovrebbe richiedere circa 3-5 minuti.
- Una volta scongelato, Tecartus è stabile a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 3 ore. Tuttavia, è necessario che l'infusione abbia inizio entro 30 minuti dal termine dello scongelamento.

NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Somministrazione

- Il medicinale deve essere somministrato in un centro clinico qualificato da medici esperti nel trattamento dei tumori maligni ematologici e istruiti in merito alla somministrazione e gestione di pazienti trattati con Tecartus.
- Accertarsi che siano disponibili dispositivi di emergenza ed almeno 1 dose di tocilizumab per ciascun paziente prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Gli ospedali e i centri associati devono avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente. Nel caso eccezionale in cui tocilizumab non fosse disponibile a causa di una carenza riportata nell'elenco dei farmaci carenti dell'Agenzia europea per i medicinali, prima dell'infusione devono essere disponibili misure adeguate alternative a tocilizumab per trattare la CRS.
- L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente riportati sulla sacca per infusione.
- Tecartus è solo per uso autologo.
- Tecartus deve essere somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea endovenosa priva di lattice senza filtro per leucodeplezione entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.

- Agitare delicatamente la sacca durante l'infusione per evitare la formazione di aggregati cellulari. Deve essere infuso l'intero contenuto della sacca per infusione.
- Lavare le linee d'infusione con soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol di sodio per mL) prima e dopo l'infusione. Terminata l'infusione dell'intero volume di Tecartus, lavare la sacca d'infusione con 10-30 mL di soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) utilizzando la tecnica del "back priming", per garantire che al paziente venga infuso il maggior numero di cellule possibile.

Precauzioni che devono essere adottate per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale inutilizzato e i rifiuti che sono entrati in contatto con Tecartus (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infetti secondo le linee guida locali relative alla gestione dei materiali di origine umana.

Esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale occorre seguire le linee guida locali relative alla gestione dei materiali di origine umana, che possono includere il lavaggio della cute contaminata e la rimozione degli indumenti contaminati. Le superfici di lavoro e i materiali che sono entrati potenzialmente in contatto con Tecartus devono essere decontaminati utilizzando un disinfettante appropriato.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per brexucabtagene autoleucl, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) emersi dagli studi clinici, dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che l'esistenza di un rapporto causale tra brexucabtagene autoleucl e l'ICANS rappresenti almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti brexucabtagene autoleucl debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su brexucabtagene autoleucl il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i brexucabtagene autoleucl sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.