

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) è un prodotto a base di cellule autologhe geneticamente modificate contenente cellule T trasdotte *ex vivo* mediante un vettore retrovirale che esprimono un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19 costituito da un frammento variabile a singola catena (ScFv) anti-CD19 murino, collegato al dominio costimolante di CD28 e al dominio di segnalazione di CD3-zeta.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione di Yescarta, specifica per il paziente, contiene axicabtagene ciloleucel a una concentrazione lotto-dipendente di cellule T autologhe geneticamente modificate in modo che esprimano il recettore chimerico per l'antigene anti-CD19 (cellule T vitali che esprimono il recettore CAR). Il medicinale è confezionato in una sacca per infusione contenente complessivamente una dispersione di cellule per infusione di una dose target di 2×10^6 cellule T CAR-positive anti-CD19 vitali per kg di peso corporeo (intervallo: 1×10^6 - 2×10^6 cellule/kg), con un massimo di 2×10^8 cellule T vitali CAR-positive anti-CD19 sospese in una soluzione crioconservante.

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni sacca per infusione di Yescarta contiene 300 mg di sodio e 3,4 mL di dimetilsolfossido (DMSO). Yescarta può contenere quantità residue di gentamicina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (*high-grade B cell lymphoma*, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.

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

Yescarta è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Yescarta deve essere somministrato in un centro clinico qualificato da un medico con esperienza nel trattamento dei tumori maligni ematologici ed istruito nella somministrazione e nella gestione di pazienti trattati con il medicinale.

In caso di sindrome da rilascio di citochine (CRS), devono essere disponibili prima dell'infusione dispositivi di emergenza e almeno una dose di tocilizumab. Il centro clinico qualificato 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 CRS.

Posologia

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

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

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

Pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

- Prima dell'infusione di Yescarta, il paziente dovrà sottoporsi a un regime di chemioterapia linfodepletiva che prevede l'infusione endovenosa di 500 mg/m² di ciclofosfamida e di 30 mg/m² di fludarabina. La tempistica raccomandata è il 5°, il 4° e il 3° giorno precedenti l'infusione di Yescarta,

Pre-medicazione

- Si raccomanda di premedicare con 500-1 000 mg di paracetamolo per via orale e 12,5-25 mg di difenidramina per via endovenosa oppure orale, o medicinali equivalenti, circa un'ora prima dell'infusione di Yescarta per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.
- L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio

- Nei primi 7 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 possono prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i primi 7 giorni o alla comparsa dei primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici.
- Dopo i primi 7 giorni successivi all'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.
- I pazienti devono rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

Popolazioni speciali

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

L'esperienza clinica in pazienti con infezione attiva da HIV, HBV o HCV è limitata.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Yescarta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

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

Prima della somministrazione, occorre verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche del paziente sulla sacca per infusione e sul contenitore metallico di Yescarta.

Somministrazione

- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili dosi di 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.
- Yescarta è destinato esclusivamente all'uso autologo. È necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda agli identificatori sulla sacca per infusione di Yescarta.
- Dopo aver lavato le linee infusionali, l'intero contenuto della sacca per infusione di Yescarta deve essere infuso entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Yescarta, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla gentamicina (un possibile residuo in tracce).

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 per terapie avanzate a base di cellule. 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 successivo alla data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Yescarta è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve essere somministrato in nessun caso ad altri pazienti. Prima dell'infusione, occorre verificare che l'identità del paziente corrisponda agli

identificatori del paziente riportati sulla sacca per infusione e sul contenitore metallico di Yescarta. Yescarta non deve essere somministrato se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente sulla sacca per infusione e sul contenitore metallico non corrispondono all'identità del paziente.

Informazioni generali

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

Motivi per ritardare il trattamento

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

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

Monitoraggio dopo l'infusione

I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per i primi 7 giorni dopo l'infusione per identificare segni e sintomi di una potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici possono prendere in considerazione il ricovero ospedaliero per i primi 7 giorni o alla comparsa dei primi segni o sintomi di CRS e/o eventi neurologici. Dopo i primi 7 giorni dall'infusione, il paziente deve essere monitorato a discrezione del medico.

I pazienti devono rimanere nei pressi di un centro clinico qualificato per almeno 4 settimane dopo l'infusione e consultare immediatamente un medico in caso di comparsa di segni o sintomi di CRS o reazioni avverse neurologiche. I parametri vitali e la funzionalità degli organi devono essere monitorati a seconda della gravità della reazione.

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene la sterilità e la presenza di micoplasmi di Yescarta siano testate, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Yescarta devono quindi monitorare i pazienti al fine di identificare segni e sintomi di infezione dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

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 Yescarta (vedere paragrafo 4.2).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

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

Malattie concomitanti

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

Linfoma primitivo del SNC

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

Sindrome da rilascio di citochine

Circa la totalità dei pazienti sviluppa una CRS, di grado variabile. Casi di CRS severa, incluse reazioni potenzialmente letali e morte, sono stati osservati molto comunemente con Yescarta, con un periodo di insorgenza da 1 a 12 giorni negli studi ZUMA-1 e ZUMA-7 e da 1 a 11 giorni nello studio ZUMA-5 (vedere paragrafo 4.8). La CRS deve essere gestita a discrezione del medico, in base alla presentazione clinica del paziente e all'algoritmo per la gestione della CRS fornito nella Tabella 1. Per la CRS moderata o severa associata a Yescarta è stata somministrata una terapia a base di un inibitore del recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) come tocilizumab.

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

Gestione della sindrome da rilascio di citochine associata a Yescarta

Prima dell'infusione di Yescarta, 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). Il centro di trattamento qualificato 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 CRS.

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

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

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

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

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

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

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

N/A = non disponibile/applicabile.

(a) Lee et al 2014

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

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

Reazioni avverse neurologiche

Nei pazienti trattati con Yescarta, sono state osservate molto frequentemente reazioni avverse neurologiche severe, note anche come sindrome da neuro-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 6 giorni (intervallo: 1-133 giorni) negli studi ZUMA-1 e ZUMA-7 e di 7 giorni (intervallo: 1-177 giorni) in ZUMA-5 dopo l'infusione di Yescarta (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive o ischemia cerebrovascolare, potrebbero essere esposti a un rischio maggiore. Nei pazienti trattati con Yescarta sono stati osservati casi di edema cerebrale grave o letale.

I pazienti che manifestano tossicità neurologiche/ICANS di Grado 2 o superiore devono essere monitorati mediante telemetria cardiaca costante e pulsossimetria. Occorre fornire una terapia intensiva di supporto in caso di tossicità neurologiche/ICANS severe o potenzialmente letali. Si deve considerare la somministrazione di medicinali 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 delle reazioni avverse neurologiche sperimentate dai pazienti trattati con Yescarta. Questi includono l'uso di tocilizumab (in presenza di CRS concomitante) e/o corticosteroidi in caso di reazioni avverse neurologiche di entità moderata, severa o potenzialmente letale, come indicato nella Tabella 2.

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

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

Valutazione della gravità	CRS concomitante	Assenza di CRS concomitante
Grado 4	Somministrare tocilizumab come indicato nella Tabella 1 per il trattamento della CRS di Grado 2.	Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per 3 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra.
	<p>Somministrare 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa insieme alla prima dose di tocilizumab e continuare con 1.000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per altri 2 giorni; se si nota un miglioramento, procedere come indicato sopra.</p> <p>Se non si riscontra alcun miglioramento, prendere in considerazione la somministrazione di 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa 3 volte al giorno o una terapia alternativa.^a</p>	<p>Se non si riscontra alcun miglioramento, prendere in considerazione la somministrazione di 1.000 mg di metilprednisolone per via endovenosa 3 volte al giorno o una terapia alternativa.^a</p>
	Prendere in considerazione la somministrazione di medicinali non sedativi e anticonvulsivanti (es. levetiracetam) per la prevenzione delle crisi convulsive.	

a. La terapia alternativa include, tra gli altri: anakinra, siltuximab, ruxolitinib, ciclofosfamide, IVIG e ATG

Infezioni e neutropenia febbrile

La comparsa di infezioni gravi nei pazienti trattati con Yescarta sono state osservate molto comunemente (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti immunosoppressi, sono state segnalate infezioni opportunistiche potenzialmente letali e mortali, incluse infezioni micotiche disseminate.

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

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

Riattivazione virale

I pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B possono andare incontro a riattivazione dell'HBV, che talvolta può causare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

Riattivazione del virus di John Cunningham (JC), con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), è stata segnalata nei pazienti trattati con Yescarta che hanno ricevuto anche un precedente trattamento con altri medicinali immunosoppressori. Sono stati segnalati casi con esito fatale. La possibilità di PML deve essere considerata in pazienti immunosoppressi con sintomi neurologici di nuova insorgenza o in peggioramento e devono essere eseguite opportune valutazioni diagnostiche.

Altri casi potenzialmente letali e mortali di riattivazione virale sono stati segnalati con il virus HHV-6.

Citopenie prolungate

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

Ipogammaglobulinemia

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

Reazioni di ipersensibilità

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

Tumori secondari

I pazienti trattati con Yescarta possono sviluppare tumori secondari. I pazienti devono essere monitorati per tutta la vita per rilevare l'eventuale presenza di tumori secondari. In caso di tumori secondari originati da linfociti T, contattare il titolare dell'AIC per ricevere istruzioni in merito ai campioni del paziente da raccogliere per i test.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

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

Malattia CD19-negativa

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

I dati disponibili relativi ai pazienti con malattia CD19-negativa trattati con Yescarta sono limitati ed è possibile che tali pazienti possano avere un minor beneficio rispetto ai pazienti con malattia CD19-positiva. I pazienti con stato CD19-negativo diagnosticato mediante immunocitochimica possono ancora esprimere CD19 ed è stato dimostrato che traggono beneficio dal trattamento con Yescarta. Occorre considerare i potenziali rischi e i benefici associati al trattamento con Yescarta dei pazienti CD19-negativi.

Follow-up a lungo termine

È previsto che i pazienti saranno iscritti in un registro al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Yescarta.

Eccipienti (sodio)

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Yescarta.

L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici può interferire con l'attività di Yescarta. L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è pertanto 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 Yescarta non è stata studiata. A scopo precauzionale, la vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio della chemioterapia linfodepletiva, durante il trattamento con Yescarta e fino al recupero immunitario dopo il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

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

Vedere le informazioni per la prescrizione per la chemioterapia linfodepletiva per avere informazioni sulla necessità di 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 Yescarta.

Gravidanza

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

Non è noto se Yescarta possa raggiungere il feto. In base al meccanismo d'azione del medicinale, non è possibile escludere che, in caso di attraversamento della placenta, le cellule trasdote possono causare tossicità fetale, inclusa linfocitopenia delle cellule B. Pertanto, l'uso di Yescarta non è raccomandato nelle donne in gravidanza o in età fertile che non 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 Yescarta.

Si deve prendere in considerazione la valutazione dei livelli di immunoglobuline e cellule B nei neonati nati da madri trattate con Yescarta.

Allattamento

Non è noto se Yescarta sia escreto nel latte materno o trasferito al lattante. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Le donne che allattano al seno devono essere informate del rischio potenziale per il lattante. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Yescarta tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti in questa sezione provengono da un totale di 397 pazienti adulti trattati con Yescarta in tre studi clinici cardine multicentrici (ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7) e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Le reazioni avverse sono eventi avversi di studi clinici cardine e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio ritenuti plausibilmente attribuibili ad axicabtagene ciloleucel in base a una valutazione medica.

DLBCL, PMBCL e DLBCL derivante da linfoma follicolare refrattari o recidivanti dopo due o più linee di terapia sistemica

I dati di sicurezza dello studio ZUMA-1 riflettono l'esposizione a Yescarta in uno studio di fase 1/2 in cui 108 pazienti hanno ricevuto cellule T CAR-positivo sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo. I dati descritti provengono da un'analisi di follow-up a 54 mesi nella quale la durata mediana effettiva del follow-up era di 23,5 mesi (intervallo: 0,3-68,2 mesi).

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state CRS (93%), encefalopatia (60%) e infezioni (40%).

Il 51% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (22%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (15%), infezione batterica (6%), infezione virale (6%), neutropenia febbrile (5%) e febbre (5%).

Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (31%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (19%), CRS (11%), infezione batterica (9%), delirium (6%), ipertensione (6%), ipotensione (6%), aumento delle transaminasi (6%) e infezione virale (6%). Le reazioni avverse ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano linfopenia (99%), leucopenia (96%), neutropenia (94%), anemia (65%) e trombocitopenia (56%).

DLBCL e HGBL refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivanti entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea

I dati di sicurezza dello studio ZUMA-7 riflettono l'esposizione a Yescarta in uno studio di fase 3 in cui 170 pazienti hanno ricevuto cellule T CAR-positivo sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo. I dati descritti provengono da un'analisi nella quale la durata mediana effettiva del follow-up era di 23,2 mesi (intervallo: 1,5-41,3 mesi).

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state CRS (92%), encefalopatia (49%) e infezioni (45%).

Il 54% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 5\%$) includevano CRS (17%), encefalopatia (16%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (8%), febbre (6%) e infezione virale (5%).

Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (19%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (8%), CRS (6%) e infezione

batterica (5%). Le reazioni avverse ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano linfopenia (99%), leucopenia (95%), neutropenia (94%), anemia (41%) e trombocitopenia (26%).

Linfoma follicolare dopo tre o più linee di terapia sistemica

I dati di sicurezza dello studio ZUMA-5 riflettono l'esposizione a Yescarta in uno studio di fase 2 in cui 119 pazienti con LF refrattario/recidivante hanno ricevuto cellule T CAR-positivo sulla base di una dose raccomandata basata sul peso corporeo. I dati descritti provengono da un'analisi di follow-up a 24 mesi nella quale la durata mediana effettiva del follow-up era di 25,9 mesi (intervallo: 0,3-44,3 mesi).

Le reazioni avverse più significative e più frequenti sono state CRS (77%), infezioni (59%) ed encefalopatia (47%).

Il 45% dei pazienti ha riportato reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (16%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (12%), CRS (12%) e infezione batterica (5%).

Le reazioni avverse non ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (14%), infezioni causate da agenti patogeni non specificati (11%), CRS (6%) e infezione batterica (5%). Le reazioni avverse ematologiche di Grado 3 o superiore più comuni includevano linfopenia (99%), leucopenia (94%), neutropenia (92%), trombocitopenia (34%) e anemia (33%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questa sezione sono state identificate in pazienti esposti a Yescarta negli studi ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) e ZUMA-7 (n = 170) e nelle segnalazioni successive all'immissione in commercio. Tali reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$). 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 Yescarta*

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni		
	Molto comune	Infezioni causate da agente patogeno non specificato Infezione virale Infezione batterica
	Comune	Infezione fungina
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Neutropenia febbrile [#] Neutropenia [#] Linfopenia [#] Leucopenia [#] Anemia [#] Trombocitopenia [#]
	Comune	Coagulopatia ^a
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto comune	CSR Immunoglobuline ridotte ^b
	Comune	Ipersensibilità
	Non comune	Linfoistocitosi emofagocitica ^{**}

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Molto comune	Iponatremia [#] Ipfosfatemia [#] Iperuricemia ^{#***} Iperglicemia [#] Appetito ridotto ^c
	Comune	Ipokaliemia [#] Ipoalcemia [#] Ipoalbuminemia [#] Disidratazione ^d Calo ponderale
Disturbi psichiatrici		
	Molto comune	Delirium ^e Insonnia
	Comune	Ansia Disturbo affettivo ^f
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Encefalopatia ^g Tremore ^h Cefalea ⁱ Capogiro ⁱ
	Comune	Atassia ^k Crisi convulsive, incluso stato epilettico Emiparesi Paralisi facciale ^l Neuropatia periferica ^m Mioclono
	Non comune	Quadriplegia Edema del midollo spinale Mielite Discalculia
Patologie dell'occhio		
	Comune	Compromissione della visione ⁿ
Patologie cardiache		
	Molto comune	Tachicardia ^o Aritmia ^p
	Comune	Arresto cardiaco Insufficienza cardiaca ^q
Patologie vascolari		
	Molto comune	Ipotensione ^r Ipertensione
	Comune	Trombosi ^s
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Molto comune	Tosse ^t
	Comune	Insufficienza respiratoria ^u Ipossia ^v Versamento pleurico Edema polmonare Dispnea ^w Infiammazione nasale ^x

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali		
	Molto comune	Vomito Diarrea ^y Stipsi Dolore addominale ^z Nausea
	Comune	Disfagia ^{****} Bocca secca ^{aa}
Patologie epatobiliari		
	Molto comune	Transaminasi aumentate ^{bb}
	Comune	Iperbilirubinemia ^{cc}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Molto comune	Eruzione cutanea ^{dd}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto comune	Disfunzione motoria ^{ec} Dolore muscoloscheletrico ^{ff}
	Non comune	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		
	Comune	Compromissione renale ^{gg}
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Molto comune	Febbre ^{hh} Edema ⁱⁱ Stanchezza ^{jj} Brividi
	Comune	Reazione correlata all'infusione Dolore
	Non comune	Sindrome da disfunzione multiorgano

* Le reazioni avverse sono state identificate in un'analisi aggregata su 397 pazienti adulti trattati con Yescarta negli studi ZUMA-1, ZUMA-5 e ZUMA-7 e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio.

** La linfocitopenia emofagocitica è stata segnalata nel contesto della CRS.

*** L'iperuricemia è stata identificata in un'analisi aggregata su 227 pazienti adulti trattati con Yescarta negli studi ZUMA-1 e ZUMA-5.

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

Frequenza basata sul parametro di laboratorio di Grado 3 o superiore.

- a. La coagulopatia include coagulopatia, fibrinogeno ematico diminuito, fibrinogeno ematico aumentato, coagulazione intravascolare disseminata, ipofibrinogenemia, rapporto internazionale normalizzato aumentato, livello di protrombina diminuito, tempo di protrombina prolungato.
- b. Le immunoglobuline ridotte includono immunoglobuline G ematiche ridotte, ipogammaglobulinemia.
- c. L'appetito ridotto include appetito ridotto, ipofagia.
- d. La disidratazione include disidratazione, ipovolemia.
- e. Il delirium include delirium, agitazione, delirio, disorientamento, allucinazione, irrequietezza.
- f. Il disturbo affettivo include comportamento impulsivo, umore alterato, depressione, attacco di panico.
- g. L'encefalopatia include encefalopatia, agrafia, stato di coscienza alterato, amnesia, afasia, afonia, aprassia, disturbo cognitivo, stato confusionale, riduzione del livello di coscienza, alterazione dell'attenzione, disartria, disgrafia, discinesia, disprassia, ipersonnia, sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), letargia, leucoencefalopatia, perdita di coscienza, compromissione della memoria, deterioramento mentale, alterazione dello stato mentale, encefalopatia metabolica, neurotossicità, linguaggio lento, sonnolenza, disturbo dell'eloquio, stupore, encefalopatia tossica.
- h. Il tremore include tremore, titubazione della testa.
- i. La cefalea include cefalea, fastidio al capo, cefalea muscolotensiva.
- j. Il capogiro include capogiro, capogiro posturale, presincope, sincope, vertigine.
- k. L'ataxia include atassia, disturbo dell'equilibrio, alterazione dell'andatura.
- l. La paralisi facciale include paralisi facciale, paresi facciale.
- m. La neuropatia periferica include neuropatia periferica, allodinia, radicolopatia cervicale, iperestesia, ipoestesia, radicolopatia lombare, parestesia, neuropatia sensitiva periferica, paralisi del nervo peroneale.
- n. La compromissione della visione include compromissione della visione, emianopia, visione offuscata, acuità visiva ridotta.
- o. La tachicardia include tachicardia, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, tachicardia sinusale.
- p. L'aritmia include aritmia, fibrillazione atriale, flutter atriale, blocco atrio-ventricolare, bradicardia, blocco di branca destra, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, extrasistoli, frequenza cardiaca aumentata, frequenza cardiaca irregolare, bradicardia sinusale, extrasistoli sopraventricolari, tachicardia sopraventricolare, aritmia ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare.
- q. L'insufficienza cardiaca include insufficienza cardiaca, insufficienza acuta del ventricolo sinistro, frazione di eiezione ridotta, cardiomiopatia da stress.

- r L'ipotensione include ipotensione, sindrome da perdita capillare, ipotensione diastolica, ipoperfusione, ipotensione ortostatica.
- s. La trombosi include trombosi, trombosi della vena ascellare, trombosi della vena brachiocefalica, trombosi venosa profonda, occlusione di dispositivo, embolia, trombosi della vena giugulare, embolia periferica, ischemia periferica, embolia polmonare, trombosi della vena splenica, trombosi nel dispositivo.
- t. La tosse include tosse, tosse produttiva, sindrome delle vie aeree superiori con tosse.
- u. L'insufficienza respiratoria include insufficienza respiratoria, insufficienza respiratoria acuta.
- v. L'ipossia include ipossia, saturazione di ossigeno diminuita.
- w. La dispnea include dispnea, dispnea da sforzo.
- x. L'infiammazione nasale include rinite allergica, rinorrea.
- y. La diarrea include diarrea, colite, enterite.
- z. Il dolore addominale include dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale, dispepsia, fastidio epigastrico.
- aa. La bocca secca include bocca secca, labbro secco.
- bb. Le transaminasi aumentate includono transaminasi aumentate, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati, ipertransaminasemia.
- cc. L'iperbilirubinemia include iperbilirubinemia, bilirubina ematica aumentata.
- dd. L'eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione cutanea in sede di applicazione, dermatite, dermatite allergica, dermatite bollosa, eritema, prurito, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustolare, orticaria.
- ee. La disfunzione motoria include disfunzione motoria, contrazioni muscolari involontarie, rigidità muscolare, spasmi muscolari, spasticità muscolare, strappo muscolare, tensione muscolare, contrazione muscolare, debolezza muscolare.
- ff. Il dolore muscoloscheletrico include dolore muscoloscheletrico, artralgia, artrite, dolore dorsale, dolore osseo, dolore al fianco, dolore all'inguine, dolore toracico muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteoartrite, dolore a un arto.
- gg. La compromissione renale include danno renale acuto, creatinina ematica aumentata, insufficienza renale.
- hh. La febbre include ipertermia, piressia.
- ii. L'edema include edema, edema della faccia, edema generalizzato, edema localizzato, edema genitale, edema periferico, tumefazione periferica, tumefazione.
- jj. La stanchezza include stanchezza, astenia, attività diminuita, malessere.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Negli studi ZUMA-1 e ZUMA-7, la CRS si è verificata nel 92% dei pazienti. L'otto per cento (8%) dei pazienti ha riportato CRS di Grado 3 o superiore (severa, potenzialmente letale e mortale). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 3 giorni (intervallo: 1-12 giorni) e la durata mediana è stata di 7 giorni (intervallo: 2-58 giorni). Il 99% dei pazienti è guarito dalla CRS. Non è stata riferita CRS da parte dei pazienti trattati con lo standard di cura (*standard of care therapy*, SOCT) nello studio ZUMA-7.

Nello studio ZUMA-5, la CRS si è verificata nel 77% dei pazienti. Il 6% dei pazienti ha riportato CRS di Grado 3 o superiore (severa, potenzialmente letale e mortale). Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 4 giorni (intervallo: 1-11 giorni) e la durata mediana è stata di 6 giorni (intervallo: 1-27 giorni). Il 99% dei pazienti è guarito dalla CRS.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) che possono essere associate alla CRS includevano piressia (89%), ipotensione (50%), tachicardia (47%), brividi (30%) e ipossia (24%). Le reazioni avverse gravi che possono essere associate alla CRS includevano febbre (12%), ipotensione (5%), ipossia (3%), aritmia (3%), insufficienza cardiaca (2%), affaticamento (2%), cefalea (2%), tachicardia (2%), arresto cardiaco (1%), dispnea (1%) e tachipnea (1%). Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Reazioni avverse neurologiche

Negli studi ZUMA-1 e ZUMA-7, le reazioni avverse neurologiche si sono verificate nel 63% dei pazienti. Il venticinque per cento (25%) dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore (severe o potenzialmente letali). Tossicità neurologiche si sono verificate nei primi 7 giorni di infusione nel 75% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 6 giorni (intervallo: 1-133 giorni). La durata mediana è stata di 10 giorni e la risoluzione si è verificata entro 3 settimane dopo l'infusione nel 66% dei pazienti.

Nello studio ZUMA-5, le reazioni avverse neurologiche si sono verificate nel 57% dei pazienti. Il 16% dei pazienti ha riportato reazioni avverse di Grado 3 o superiore (severe o potenzialmente letali).

Tossicità neurologiche si sono verificate nei primi 7 giorni di infusione nel 65% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi è stato di 7 giorni (intervallo: 1-177 giorni). La durata mediana è stata di 14 giorni e la risoluzione si è verificata entro 3 settimane dopo l'infusione nel 60% dei pazienti.

Le reazioni avverse neurologiche più comuni ($\geq 5\%$) includevano encefalopatia (51%), tremore (28%) e delirium (14%). Le reazioni avverse neurologiche gravi osservate nei pazienti includevano encefalopatia (18%), tremore (2%), delirium (2%), emiparesi (1%) e crisi convulsiva (1%). Nello studio ZUMA-7, encefalopatia e tremore sono stati riportati rispettivamente nel 49% e nel 25% dei pazienti trattati con Yescarta, rispetto all'8% e all'1% di quelli trattati con la SOCT.

Altre reazioni avverse neurologiche sono state segnalate meno frequentemente in sperimentazioni cliniche e comprendevano disagia (3%), mielite (0,2%) e quadriplegia (0,1%).

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

Neutropenia febbrile e infezioni

Dopo l'infusione di Yescarta è stata osservata la comparsa di neutropenia febbrile nel 10% dei pazienti. Il 48% dei pazienti ha sviluppato infezioni. Le infezioni di Grado 3 o superiore (severe, potenzialmente letali o mortali) hanno interessato il 19% dei pazienti. Infezioni di Grado 3 o superiore da parte di agenti patogeni non specificati, batteri e virus sono state riportate rispettivamente nel 12%, 6% e 5% dei pazienti. Le infezioni di agenti patogeni non specificati più comuni sono state a carico del tratto respiratorio. Nello studio ZUMA-7, neutropenia febbrile e infezione virale sono state riportate rispettivamente nel 2% e nel 16% dei pazienti trattati con Yescarta, rispetto al 27% e al 5% di quelli trattati con la SOCT. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul monitoraggio e sul trattamento.

Citopenie prolungate

Il 68%, il 31% e il 23% dei pazienti hanno riportato rispettivamente neutropenia (inclusa neutropenia febbrile), anemia e trombocitopenia di Grado 3 o superiore. Il 26%, il 12% e il 6% dei pazienti hanno riportato rispettivamente neutropenia, trombocitopenia e anemia prolungate di Grado 3 o superiore (presenti ancora al giorno 30 o con insorgenza al giorno 30 o successivi). Nello studio ZUMA-1, al momento dell'analisi di follow-up a 24 mesi, neutropenia, trombocitopenia e anemia di Grado 3 o superiore presenti successivamente al giorno 93 si sono verificate rispettivamente nell'11%, nel 7% e nel 3% dei pazienti. Nello Studio ZUMA-7, neutropenia di Grado 3 o superiore e trombocitopenia sono state riportate rispettivamente nel 94% e nel 26% dei pazienti trattati con Yescarta, rispetto al 51% e al 63% di quelli trattati con la SOCT. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul trattamento.

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia è stata osservata nel 15% dei pazienti trattati con Yescarta. Nello studio ZUMA-1, cumulativamente, 36 pazienti (33%) su 108 avevano ricevuto terapia con immunoglobuline per via endovenosa al momento dell'analisi a 54 mesi; nello studio ZUMA-7, 28 pazienti (16%) su 170 avevano ricevuto terapia con immunoglobuline per via endovenosa al momento dell'analisi a 23,2 mesi e 33 soggetti (28%) su 119 nello studio ZUMA-5 hanno ricevuto terapia con immunoglobuline per via endovenosa al momento dell'analisi di follow-up a 24 mesi. Nello studio ZUMA-7, immunoglobuline ridotte sono state riportate nell'11% dei pazienti trattati con Yescarta, rispetto all'1% dei pazienti trattati con la SOCT. Vedere paragrafo 4.4. per indicazioni sul trattamento.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Yescarta è stata valutata utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) per la rilevazione degli anticorpi che legano FMC63, ossia l'anticorpo originario del CAR anti-CD19. Undici pazienti su 278 (4%) erano risultati positivi per gli anticorpi anti-FMC63 prima di essere trattati con Yescarta negli studi ZUMA-1 e ZUMA-7 e 1 paziente (1%) nello studio ZUMA-7 negativo prima del trattamento era diventato positivo al test ELISA di screening dopo il trattamento. I risultati di un test di conferma basato sulle cellule, condotto su una porzione extracellulare delle CAR correttamente ripiegata ed espressa (ScFv, cerniera e linker), hanno dimostrato che tutti i pazienti trattati con Yescarta e positivi al test ELISA di

screening erano negativi per gli anticorpi in tutti i test effettuati. In questi pazienti non vi erano evidenze che dimostrassero un'alterazione della cinetica dell'espansione iniziale e della persistenza di Yescarta oppure della sua sicurezza o efficacia. Nello studio ZUMA-5, 13 pazienti su 116 (11%) erano risultati positivi per gli anticorpi con il test ELISA di screening prima di essere trattati con Yescarta e 2 soggetti negativi prima del trattamento erano diventati positivi dopo il trattamento. I risultati di un test di conferma basato sulle cellule hanno dimostrato che tutti i pazienti trattati con Yescarta positivi al test ELISA erano negativi per gli anticorpi prima, durante e dopo il trattamento.

Popolazioni speciali

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici relativi al sovradosaggio di Yescarta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, terapia cellulare e genica antineoplastica, codice ATC: L01XL03.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Negli studi ZUMA-1, ZUMA-7 e ZUMA-5, le analisi 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 dopo l'infusione (picco e AUC a un mese) di vari analiti immuno-modulatori e pro-infiammatori erano associati a CRS e reazioni avverse neurologiche di Grado 3 o superiore.

A causa dell'effetto "on-target /off-tumor" di Yescarta, è atteso un periodo di aplasia delle cellule B a seguito del trattamento.

Tra 73 pazienti nello studio ZUMA-1 con campioni valutabili al basale, il 40% presentava cellule B rilevabili; l'aplasia delle cellule B osservata nella maggior parte dei pazienti al basale è stata attribuita a terapie precedenti. Dopo il trattamento con Yescarta, la percentuale di pazienti con cellule B rilevabili è diminuita: il 20% presentava cellule B rilevabili al mese 3 e il 22% presentava cellule B rilevabili al mese 6. L'inizio del recupero delle cellule B è stato osservato per la prima volta al mese 9, quando il 56% dei pazienti presentava cellule B rilevabili. Questa tendenza del recupero di cellule B è proseguita nel tempo, poiché il 64% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 18 e il 77% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 24. Tra 141 pazienti nello studio ZUMA-7 con campioni valutabili al basale, il 57% presentava cellule B rilevabili. Dopo il trattamento con Yescarta, la percentuale di pazienti con cellule B rilevabili è diminuita: il 38% presentava cellule B rilevabili al mese 3 e il 41% presentava cellule B rilevabili al mese 6. L'inizio del recupero delle cellule B è stato osservato per la prima volta al mese 9, quando il 58% dei pazienti presentava cellule B rilevabili. Questa tendenza del recupero di cellule B è proseguita nel tempo, poiché il 64% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 18 e l'84% dei pazienti presentava cellule B rilevabili al mese 24. Tra 113 pazienti affetti da LF con campioni valutabili al basale nello studio ZUMA-5, il 75% presentava cellule B rilevabili. Dopo il trattamento con Yescarta, la percentuale di pazienti con cellule B rilevabili è diminuita: il 40% presentava cellule B rilevabili al mese 3. Con il trascorrere del tempo è stato osservato un recupero delle cellule B, con il 61% dei pazienti con cellule B rilevabili al mese 24. I pazienti non erano tenuti ad essere seguiti successivamente alla progressione; pertanto, la maggior parte dei pazienti con campioni valutabili era costituita da pazienti rispondenti.

Efficacia e sicurezza clinica

DLBCL, PMBCL e DLBCL derivante da linfoma follicolare refrattari o recidivanti dopo due o più linee di terapia sistemica (ZUMA-1)

Un totale di 108 pazienti è stato trattato con Yescarta nel corso di uno studio multicentrico di fase 1/2 in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (NHL) r/r aggressivo a cellule B. L'efficacia era valutata su 101 pazienti nella fase 2, tra cui pazienti con DLBCL istologicamente confermato (N = 77), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL, N = 8) o DLBCL derivante da linfoma follicolare (N = 16), in base alla classificazione dell'OMS del 2008. I pazienti con DLBCL nello studio ZUMA-1 includevano pazienti con DLBCL non altrimenti specificato (NAS), altri sottotipi di DLBCL e HGBL, in base alla classificazione dell'OMS del 2016. Per 47 pazienti è stato possibile valutare lo stato MYC, BCL-2 e BCL-6. In 30 pazienti è stato riscontrato un DLBCL doppio espessore (sovraespressione di entrambe le proteine MYC e BCL-2); 5 presentavano HGBL con riarrangiamenti dei geni *MYC*, *BCL-2* o *BCL-6* (double/triple-hit) e 2 presentavano HGBL non altrimenti specificato (NAS). In 66 pazienti è stato possibile effettuare una classificazione in base alla cellula di origine (con cellule B del centro germinativo [GCB] o con cellule B attivate [ABC]). Di questi, 49 pazienti avevano un tipo GCB e 17 un tipo ABC.

I pazienti eleggibili avevano una età ≥ 18 anni, con una malattia refrattaria definita come malattia progressiva (PD) o stabile (SD) come risposta migliore all'ultima linea di terapia oppure progressione della malattia entro i 12 mesi successivi al trapianto autologo di cellule staminali (*autologous stem cell transplant*, ASCT). Generalmente, i pazienti refrattari alla chemioterapia o con malattia recidivante dopo due o più linee di terapia sistemica non erano idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I pazienti dovevano aver ricevuto almeno una terapia precedente con anti-CD20 e un regime a base di antraciclina. Sono stati esclusi i pazienti con linfoma del SNC, storia di trapianto di cellule staminali (*stem cell transplant*, SCT) allogenico o terapia precedente a base di cellule T CAR anti-CD19 o altri tipi di cellule T geneticamente modificate. Non sono stati considerati eleggibili i pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale (quali crisi convulsive o ischemia cerebrovascolare), frazione di eiezione cardiaca inferiore al 50%, saturazione dell'ossigeno in aria ambiente inferiore al 92% o patologia autoimmune in trattamento con agenti immunosoppressori sistemici. La durata mediana del follow-up è stata di 63,1 mesi (ancora in corso). Un riepilogo delle caratteristiche demografiche dei pazienti è riportato nella Tabella 4.

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

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

ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intention-to-treat; mITT, intention-to-treat modificata.

Yescarta è stato somministrato come infusione singola a una dose target di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg dopo un regime di chemioterapia linfodepletiva che prevedeva la somministrazione per via endovenosa di 500 mg/m² di ciclofosfamida e 30 mg/m² di fludarabina il 5°, il 4° e il 3° giorno prima dell'infusione di Yescarta. Non era consentita la chemioterapia ponte tra la leucaferesi e la chemioterapia linfodepletiva. Tutti i pazienti sono stati ricoverati per essere tenuti sotto osservazione per un minimo di 7 giorni dall'infusione di Yescarta.

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

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

Nell'analisi primaria, basata sulla popolazione mITT (periodo di follow-up minimo di 6 mesi), l'ORR è stato pari al 72%, mentre il tasso di risposta completa (*complete response*, CR) è stato del 51%, come determinato da un comitato di revisione indipendente. Nell'analisi di follow-up a 12 mesi (Tabella 5), l'ORR è stato del 72%, il tasso di CR del 51%. Il tempo alla risposta mediano è stato di 1,0 mese (intervallo: da 0,8 a 6,3 mesi). La DOR è risultata maggiore nei pazienti che avevano ottenuto una CR rispetto ai pazienti che avevano ottenuto come migliore risposta una risposta parziale (*partial response*, PR). Dei 52 pazienti che avevano ottenuto una CR, 7 avevano precedentemente

ottenuto una SD e 9 una PR alla prima valutazione della malattia ed avevano successivamente ottenuto una CR nell'arco di 6,5 mesi. L'ORR nei PMBCL e DLBCL derivante da linfoma follicolare è stato in entrambi i casi dell'88%. I tassi di CR sono stati rispettivamente del 75% e 56%. Nei 111 pazienti della popolazione ITT, l'ORR era pari al 66% e la CR al 47%. Gli altri outcome erano coerenti con quelli della popolazione mITT.

Nell'analisi di follow-up a 24 mesi, basata sulla popolazione mITT (risultati derivanti da un comitato di revisione indipendente), il tasso di ORR e CR era rispettivamente pari al 74% e al 54%. Il tempo alla risposta mediano è stato di 1,0 mesi (intervallo: da 0,8 a 12,2 mesi). La DOR è risultata maggiore nei pazienti che avevano ottenuto una CR rispetto ai pazienti che avevano ottenuto come migliore risposta una PR (Tabella 5). Dei 55 pazienti che avevano ottenuto una CR, 7 avevano precedentemente ottenuto una SD e 10 una PR alla prima valutazione della malattia ed avevano successivamente ottenuto una CR 12 mesi dopo l'infusione di Yescarta. La durata mediana della risposta e la OS mediana non erano state raggiunte (Tabella 5). In un'analisi a 36 mesi (follow-up mediano dello studio di 39,1 mesi), la OS mediana è stata di 25,8 mesi con 47 pazienti (47%*) ancora vivi. In un'analisi a 48 mesi (follow-up mediano dello studio di 51,1 mesi), la OS mediana è stata di 25,8 mesi con 43 pazienti (44%*) ancora vivi. In un'analisi a 60 mesi (follow-up mediano dello studio di 63,1 mesi), la sopravvivenza globale mediana è stata di 25,8 mesi con 42 pazienti (43%*) ancora vivi.
*La stima della sopravvivenza globale a 3, 4 e 5 anni con il metodo Kaplan-Meier è stata, rispettivamente, del 47%, del 44% e del 43%.

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

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

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (ITT) Coorte 1 + 2 (N = 111)		Tutti i pazienti trattati (mITT) Coorte 1 + 2 (N = 101)	
	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi	Analisi a 12 mesi	Analisi a 24 mesi
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a (intervallo) espressa in mesi	14,0 (0,0; 17,3)	NV (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NV (0,0; 29,5)
DOR ^a , CR (intervallo) espressa in mesi	NV (0,4; 17,3)	NV (0,4; 29,5)	NV (0,4; 17,3)	NV (0,4; 29,5)
OS (in mesi) [IC al 95%]	17,4 (11,6; NV)	17,4 (11,6; NV)	NV (12,8; NV)	NV (12,8; NV)
OS a 6 mesi (%) [IC 95%]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
OS a 9 mesi (%) [IC 95%]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
OS a 12 mesi (%) [IC 95%]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
OS a 24 mesi (%) [IC 95%]	Non applicabile	47,7 (38,2; 56,7)	Non applicabile	50,5 (40,4; 59,7)

IC, intervallo di confidenza; CR, risposta completa; DOR, durata della risposta; ITT, intention-to-treat; mITT, intention-to-treat modificata; NV= Non valutabile (non raggiunto); ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale.

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

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

SCHOLAR-1

È stata condotta un'analisi combinata retrospettiva, a livello del singolo paziente, degli esiti nel NHL aggressivo refrattario (N=636) (Crump *et al.*, 2017) per fornire conferma del tasso di risposta di controllo prespecificato del 20% e del contesto storico per l'interpretazione dei risultati dello studio

ZUMA-1. L'analisi ha incluso pazienti che non avevano risposto (SD o PD) all'ultima linea di terapia oppure che erano recidivati entro i 12 mesi successivi all'ASCT. Sono state valutate la risposta e la sopravvivenza dopo il trattamento con terapia standard disponibile. L'ORR è stato del 26% [95% IC (21, 31)], il tasso di CR del 7% [95% IC (3, 15)], con una OS mediana di 6,3 mesi.

DLBCL e HGBL refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivanti entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea (ZUMA-7)

L'efficacia e la sicurezza di Yescarta in pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B (*large B-cell lymphoma*, LBCL) r/r sono state dimostrate in uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto (ZUMA-7). I pazienti arruolati avevano prevalentemente una diagnosi di sottotipi di DLBCL e HGBL in base alla classificazione dell'OMS del 2016 e tutti i pazienti avevano ricevuto la chemioterapia di prima linea a base di rituximab e antraciclina. Un totale di 359 pazienti è stato randomizzato con un rapporto 1:1 a ricevere un'infusione singola di Yescarta oppure la SOCT (definita come 2-3 cicli di chemioimmunoterapia standard [R-ICE, R-DHAP o R-DHAX, R-ESHAP o R-GDP] seguiti da terapia ad alte dosi [HDT] e ASCT nei pazienti con risposta della malattia). La randomizzazione è stata stratificata in base alla risposta alla terapia di prima linea (malattia refrattaria primaria, recidiva ≤ 6 mesi dalla terapia di prima linea, recidiva > 6 e ≤ 12 mesi dalla terapia di prima linea) e Indice Prognostico Internazionale (IPI) aggiustato per età alla terapia di seconda linea (0-1 rispetto a 2-3) valutati al momento dello screening. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con HSCT precedente, metastasi cerebrali o cellule maligne nel liquido cerebrospinale rilevabili, performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 2 o maggiore e storia di linfoma del sistema nervoso centrale. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con infezioni attive o gravi, ma sono stati ammessi i pazienti con infezione delle vie urinarie semplice e faringite batterica non complicata che rispondevano al trattamento attivo.

Dopo la chemioterapia linfodepletiva, Yescarta è stato somministrato come infusione endovenosa singola a una dose target di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg (dose massima: 2×10^8 cellule). Il regime linfodepletivo prevedeva la somministrazione endovenosa di 500 mg/m² di ciclofosfamide e 30 mg/m² di fludarabina, entrambe somministrate il 5°, 4° e 3° giorno precedenti l'infusione di Yescarta. Nei pazienti con carico di malattia elevato allo screening era consentita la terapia ponte non modificante la malattia limitata ai corticosteroidi tra la leucaferesi e la chemioterapia linfodepletiva.

La popolazione generale dello studio aveva un'età media di 59 anni (intervallo: 21-81 anni); il 66% era di sesso maschile e l'83% era costituito da bianchi. Il 74% dei pazienti presentava LBCL primitivo refrattario e il 26% aveva avuto una recidiva entro 12 mesi dalla terapia di prima linea. I pazienti avevano un punteggio IPI aggiustato per età alla terapia di seconda linea di 0-1 (55%) o 2-3 (45%) e un performance status ECOG di 0 (54%) o 1 (46%).

I pazienti nei bracci Yescarta e SOCT sono stati categorizzati come DLBCL NAS/senza ulteriore classificazione possibile (rispettivamente 126 e 120 pazienti); DLBCL derivante da linfoma follicolare (rispettivamente 19 e 27 pazienti); HGBL con riarrangiamenti dei geni *MYC*, *BCL2*, e/o *BCL6* (double/triple-hit) (rispettivamente 31 e 25 pazienti) o HGBL non definito (1 paziente nel braccio SOCT); i restanti soggetti sono stati categorizzati come non confermato, mancante o altro.

Dei 180 pazienti randomizzati a ricevere Yescarta, 178 sono stati sottoposti a leucaferesi e 170 sono stati trattati con Yescarta. Dei pazienti trattati, 60 (33%) hanno ricevuto la terapia ponte a base di corticosteroidi. Non si è verificato alcun insuccesso nel processo di produzione. Otto pazienti (4%) non erano stati trattati dopo la leucaferesi, principalmente a causa di malattia progressiva, eventi avversi gravi o morte. Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e il rilascio del prodotto è stato di 13 giorni (intervallo: 10-24 giorni), quello intercorso tra la leucaferesi e l'infusione di Yescarta è stato di 26 giorni (intervallo: 16-52 giorni). La dose mediana è stata di $2,0 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg. Tutti i 170 pazienti che hanno ricevuto Yescarta sono stati ricoverati per essere tenuti sotto osservazione per un minimo di 7 giorni. Dei 179 pazienti randomizzati a ricevere la SOCT, 64 (36%) hanno ricevuto HDT-ASCT.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) determinata da una revisione centrale in cieco. Gli endpoint secondari principali erano l'ORR e la OS. Un riepilogo

dei risultati di efficacia nella popolazione generale è riportato nella Tabella 6 e i risultati delle curve di Kaplan-Meier per la EFS e la OS sono riportati, rispettivamente, nella Figura 1 e nella Figura 2. La EFS a 24 mesi è stata del 40,5% [IC al 95%: 33,2; 47,7] nel braccio Yescarta e del 16,3% [IC al 95%: 11,1; 22,2] nel braccio SOCT. Al momento dell'analisi primaria della EFS, la sopravvivenza mediana libera da progressione (*progression free survival*, PFS) secondo la revisione centrale nel braccio Yescarta è stata di 14,7 mesi (IC al 95%: 5,4; NV) rispetto a 3,7 mesi (IC al 95%: 2,9; 5,3) nel braccio SOCT (HR: 0,490 [IC al 95%: 0,368; 0,652]). La durata mediana dello studio era di 24,9 mesi al momento dell'analisi primaria della EFS e di 47,2 mesi al momento dell'analisi primaria della OS. L'analisi primaria della OS è stata eseguita a 5 anni dall'arruolamento del primo soggetto, come specificato dal protocollo. È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella OS in favore di Yescarta (vedere Tabella 6). I tassi della OS stimata a 48 mesi sono stati del 54,6% nel braccio Yescarta e del 46,0% nel braccio SOCT. Il 57% dei pazienti ha ricevuto l'immunoterapia cellulare in assenza di risposta o in presenza di recidiva dopo la randomizzazione alla SOCT.

L'efficacia in favore di Yescarta è risultata generalmente in linea tra i sottogruppi selezionati in base a risposta alla terapia di prima linea, punteggio IPI aggiustato per età alla terapia di seconda linea, performance status ECOG, età, stato del linfoma doppio espessore e sottotipo di HGBL (vedere Figura 3). Tra i pazienti con HGBL diagnosticato dal laboratorio centrale, Yescarta ha dimostrato un miglioramento della EFS rispetto alla SOCT (HR: 0,285 [IC al 95%: 0,137; 0,594]). L'ORR è stato dell'81% (IC al 95%: 62,5%; 92,5%) e il tasso di CR è stato rispettivamente del 68% (IC al 95%: 48,6%; 83,3%) nei pazienti trattati con Yescarta e del 42% (IC al 95%: 23,4%; 63,1%) e 23% (IC al 95%: 9,0%; 43,6%) nel braccio SOCT. L'HR della OS per Yescarta rispetto alla SOCT è stato di 0,735 [IC al 95%: 0,338; 1,600] per i pazienti con HGBL, secondo il laboratorio centrale.

Tabella 6. Riepilogo dei risultati di efficacia per lo studio ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Terapia standard N = 179
EFS^a		
Numero di eventi (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, mesi [IC al 95%] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Hazard ratio stratificato [IC al 95%]	0,398 [0,308; 0,514]	
Valore p del log-rank test stratificato ^c	< 0,0001	
ORR (%) [IC al 95%]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Odds ratio [IC al 95%]	5,31 [3,08; 8,90]	
Valore p del test CMH stratificato ^c	< 0,0001	
Tasso di risposta completa (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Tasso di risposta parziale (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Numero di eventi (%)	82 (46)	95 (53)
OS mediana, mesi [IC al 95%] ^b	NR (28,6, NS)	31,1 (17,1, NS)
Hazard ratio stratificato [IC al 95%]	0,726 (0,540, 0,977)	
Valore p del log rank test stratificato ^{c,e}	0,0335	

IC, intervallo di confidenza; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EFS, sopravvivenza libera da eventi; NS, non stimabile; NR, non raggiunto; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale.

a. Valutazione del laboratorio centrale eseguita al momento dell'analisi primaria della EFS

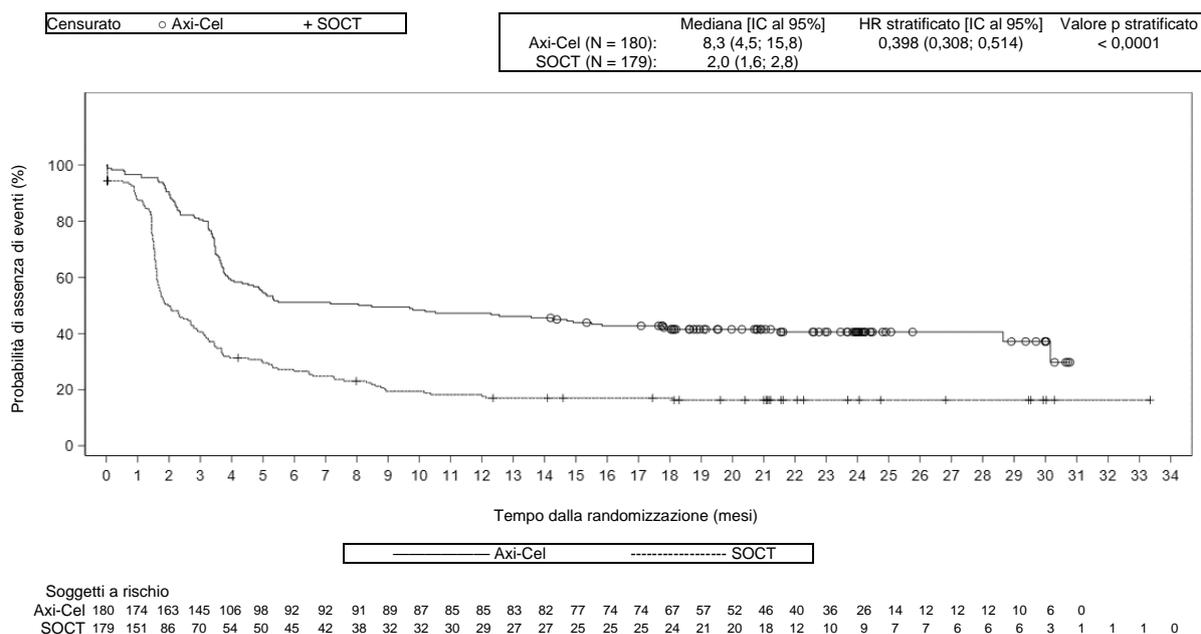
b. Metodo di Kaplan-Meier

c. I valori p sono a due code. Log-rank test stratificato o test CMH stratificato aggiustato per la risposta alla terapia di prima linea (malattia refrattaria primaria *versus* recidiva ≤ 6 mesi dalla terapia di prima linea *versus* recidiva > 6 e ≤ 12 mesi dalla terapia di prima linea) e Indice Prognostico Internazionale aggiustato per età alla terapia di seconda linea (0-1 *versus* 2-3)

d. Valutazione eseguita al momento dell'analisi primaria della OS (a cinque anni dall'arruolamento del primo soggetto)

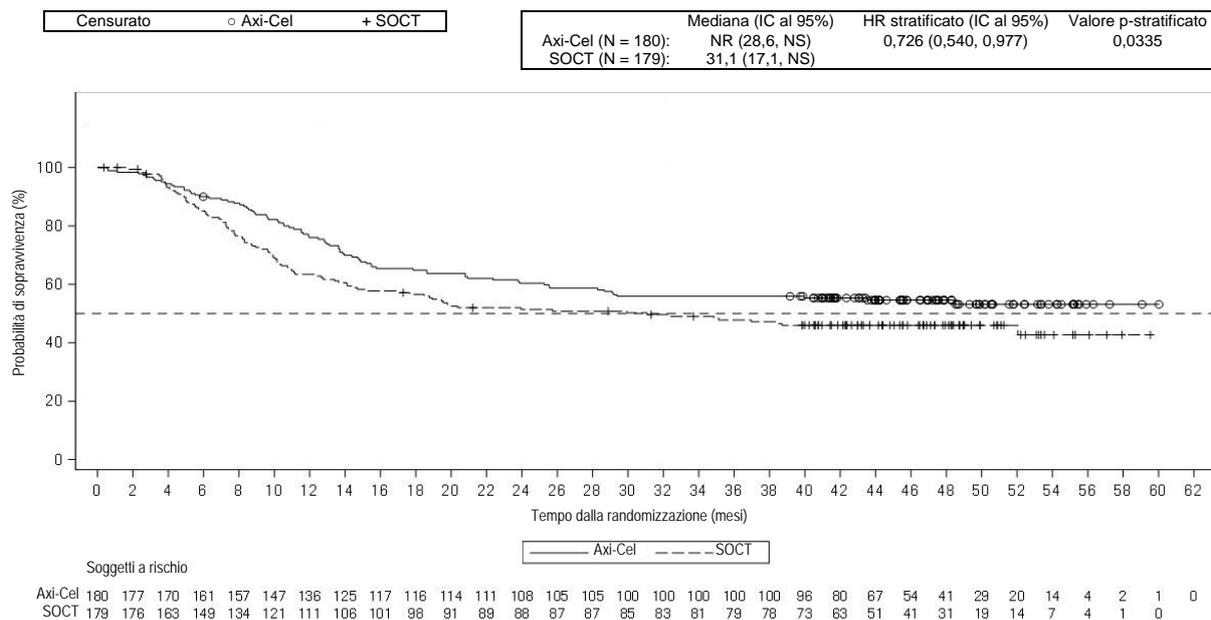
e. Il valore p è paragonato a 0,0482, il limite di efficacia a due code (livello di significatività) per l'analisi primaria della OS

Figura 1. Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi nello studio ZUMA-7



IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; SOCT, terapia standard di cura.

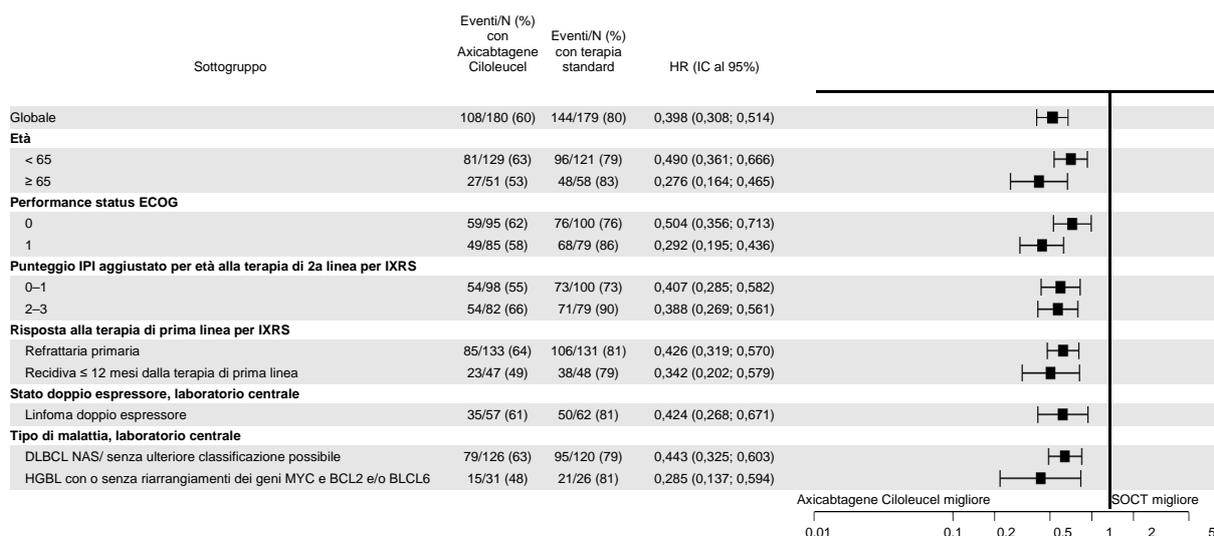
Figura 2. Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale in ZUMA-7



IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; SOCT, terapia standard di cura.

Nota: i soggetti che non hanno risposto alla SOCT hanno potuto ricevere un trattamento successivo per il linfoma che ha incluso la terapia CAR-T anti-CD19 al di fuori di quanto richiesto dal protocollo.

Figura 3. Forest plot della sopravvivenza libera da eventi nei sottogruppi selezionati dello studio ZUMA-7



IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; IXRS, sistema di risposta web/vocale interattiva; SOCT, terapia standard di cura.

Nota: al momento dell'analisi primaria della EFS, il tipo di malattia diagnosticato dal laboratorio centrale è stato confermato in 303 pazienti su 359, i restanti pazienti sono stati categorizzati dal laboratorio centrale come non confermato, mancante o altro.

Il beneficio in termini di OS con Yescarta è coerente in tutti i sottogruppi clinicamente rilevanti.

Linfoma follicolare (LF) refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica (ZUMA-5)
L'efficacia e la sicurezza di Yescarta nei pazienti adulti con LF sono state valutate in uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti con LF r/r in base alla classificazione dell'OMS del 2016.

I pazienti eleggibili avevano un'età ≥ 18 anni e una malattia refrattaria dopo 2 o più linee di terapia precedenti. La terapia precedente doveva includere la combinazione di un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un agente alchilante (il solo anticorpo anti-CD20 non costituiva una linea di terapia per l'eleggibilità). Non sono stati considerati eleggibili i pazienti con malattia stabile (SD) (senza recidiva) da > 1 anno dal termine dell'ultima terapia. Sono stati esclusi i pazienti con linfoma del SNC, storia di SCT allogenico o terapia precedente a base di cellule T CAR anti-CD19 o altri tipi di cellule T geneticamente modificate. Non sono stati considerati eleggibili i pazienti con una storia clinica di patologie del sistema nervoso centrale (quali crisi convulsive o ischemia cerebrovascolare), frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 50%, saturazione dell'ossigeno in aria ambiente inferiore al 92% o patologia autoimmune in trattamento con agenti immunosoppressori sistemici. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con infezioni attive o gravi e i pazienti con LF di Grado 3b. La durata effettiva del follow-up è stata di 25,9 mesi (intervallo: 0,3-44,3 mesi, ancora in corso). Un riepilogo delle caratteristiche demografiche dei pazienti è riportato nella Tabella 7.

Al momento dell'analisi primaria, era stato arruolato un totale di 122 pazienti con LF (ossia, sottoposti a leucaferesi), tra cui 75 pazienti che avevano ricevuto 3 o più linee di terapia precedenti. Nessun altro paziente con LF è stato arruolato o trattato con Yescarta tra la data di cut-off dei dati dell'analisi primaria e la data di cut-off dei dati dell'analisi di follow-up a 24 mesi.

Tabella 7: Riepilogo delle caratteristiche demografiche dei pazienti con LF dello studio ZUMA-5 (analisi a 24 mesi)

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (N = 122)	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi con ≥ 3 linee di terapia (N = 75*)
<i>Età (anni)</i>		
Mediana (min, max)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30%	31%
Uomini	60%	63%
<i>Razza</i>		
Bianca	93%	93%
Asiatica	2%	4%
Nera	2%	1%
<i>ECOG status</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Massa tumorale elevata definita in base ai criteri GELF	52%	57%
Numero mediano di terapie precedenti (min, max)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Pazienti con patologia refrattaria a ≥ 2 linee di terapia precedenti	30%	24%
Pazienti con malattia di stadio III/IV	86%	86%
Pazienti con precedente trapianto di cellule staminali autologo	25%	29%
Precedente terapia con un inibitore di PI3K	26%	40%
Tempo alla recidiva dalla prima terapia di combinazione con chemioterapia anti-CD20 < 24 mesi	54%	51%

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GELF, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires.

* Tutti i pazienti con diagnosi confermata a livello locale, di cui 60 con diagnosi confermata a livello centrale. Numero di pazienti sottoposti a leucaferesi (n = 75) e di pazienti trattati (n = 73).

Yescarta è stato somministrato come infusione singola a una dose target di 2×10^6 cellule T CAR anti-CD19/kg dopo un regime chemioterapico di linfodeplezione che prevedeva la somministrazione per via endovenosa di 500 mg/m^2 di ciclofosfamida e 30 mg/m^2 di fludarabina il 5°, il 4° e il 3° giorno prima dell'infusione di Yescarta. Tutti i pazienti sono stati ricoverati per essere tenuti sotto osservazione per un minimo di 7 giorni dall'infusione di Yescarta. La somministrazione e il monitoraggio sono stati coerenti tra gli studi ZUMA-5 e ZUMA-1.

L'analisi primaria è stata eseguita quando almeno 80 pazienti con linfoma follicolare arruolati consecutivamente avevano raggiunto un periodo minimo di follow-up di 12 mesi dalla prima valutazione della risposta. L'endpoint primario era l'ORR. Gli endpoint secondari includevano il tasso di CR, l'ORR e la CR dei pazienti che avevano ricevuto 3 o più linee di terapia precedenti, la DOR, l'OS, la PFS e l'incidenza degli eventi avversi. Tre pazienti su 122 affetti con LF arruolati al momento dell'analisi primaria non erano stati trattati, soprattutto per non eleggibilità, in quanto avevano avuto una CR precedente o erano deceduti prima del trattamento.

Un'analisi di follow-up a 24 mesi è stata eseguita quando almeno 80 pazienti con LF avevano raggiunto un periodo minimo di follow-up di 24 mesi dopo l'infusione.

Al momento dell'analisi di follow-up a 24 mesi, nessun altro paziente era stato sottoposto a leucaferesi o trattato con Yescarta. Non si è verificato alcun insuccesso nel processo di produzione. Il tempo mediano intercorso tra la leucaferesi e il rilascio del prodotto è stato di 12 giorni (intervallo: 10-37 giorni), quello intercorso tra la leucaferesi e la consegna del prodotto è stato di 17 giorni (intervallo: 13-72 giorni) e tra la leucaferesi e l'infusione di Yescarta è stato di 27 giorni (intervallo: 19-330 giorni). La dose mediana è stata di $2,0 \times 10^6$ cellule T CAR anti-CD19/kg.

Al momento del cut-off dei dati dell'analisi primaria erano stati arruolati 122 pazienti con LF. Tra i 75 pazienti con LF arruolati che erano stati sottoposti a 3 o più linee di terapia precedenti, l'ORR è stato del 91% e il tasso di CR del 77%.

L'analisi di follow-up a 24 mesi è stata eseguita sui 122 pazienti con LF arruolati, 119 dei quali erano stati trattati con Yescarta. Tra i 122 pazienti con FL arruolati, i 75 che erano stati sottoposti a 3 o più linee di terapia precedenti hanno fatto registrare un ORR del 91% e un tasso di CR del 77%. Il tempo alla risposta mediano è stato di 1 mese (intervallo: da 0,8 a 3,1 mesi), la DOR mediana è stata di 38,6 mesi e la percentuale di pazienti rispondenti che avevano mantenuto la risposta al mese 24 è stata del 62%. Ventinove dei 75 pazienti con LF sottoposti a 3 o più linee di terapia precedenti inizialmente hanno ottenuto una PR e 19 di questi hanno raggiunto successivamente una CR. L'analisi di sottogruppo ha incluso l'ORR dei pazienti refrattari (88%), un punteggio FLIPI ≥ 3 (94%), carica tumorale elevata (91%), progressione della malattia entro 24 mesi dalla prima immunoterapia (89%) e trattamento precedente con un inibitore di PI3K (90%). Un riepilogo dei risultati di efficacia chiave dei pazienti con LF e 3 o più linee di terapia precedenti è riportato nella Tabella 8.

Tabella 8. Riepilogo dei risultati di efficacia di tutti i pazienti con LF arruolati nello studio ZUMA-5 sottoposti a 3 o più linee di terapia precedenti (analisi a 24 mesi)

Categoria	Tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi (ITT) N = 75*
ORR ^a (%) [95% CI]	91% (82; 96)
CR (%)	77%
PR (%)	13%
DOR ^b , espressa in mesi [95% CI] (intervallo)	38,6 (24,7; NV) (0,0; 38,6)
Risposta in corso (n)	42
Tasso di remissione prolungata ^b % [95% CI]	
12 mesi	79,5(67,2; 87,6)
18 mesi	75,5 (62,5; 84,6)
24 mesi	67,6 (52,7; 78,7)

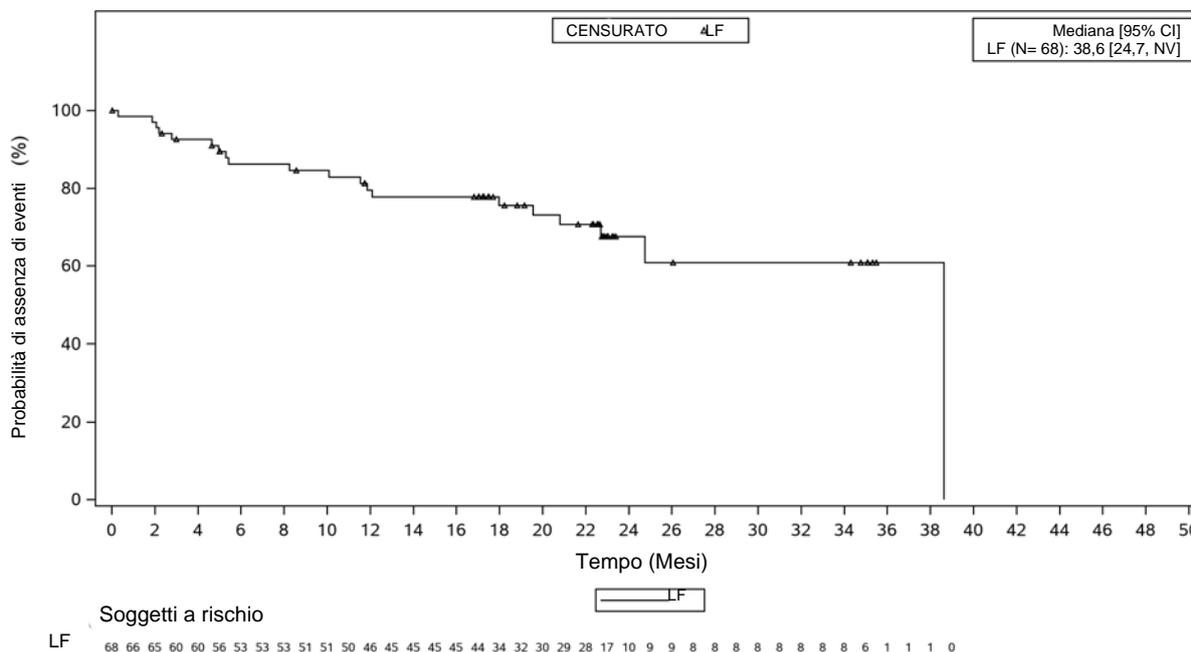
IC, intervallo di confidenza; CR, risposta completa; DOR, durata della risposta, ITT, intention-to-treat; NV, non valutabile; ORR, tasso di risposta obiettiva; PR, risposta parziale

a. In base alla Classificazione di Lugano (Cheson 2014), valutato da un Comitato di revisione di radiologia indipendente.

b. Misurato dalla data della prima risposta obiettiva alla data della progressione o della morte.

*Tutti i pazienti con diagnosi confermata a livello locale, tra cui 60 con diagnosi confermata a livello centrale. Numero di pazienti sottoposti a leucaferesi (n = 75) e di pazienti trattati (n = 73).

Figura 4. DOR con il metodo Kaplan Meier di tutti i pazienti sottoposti a leucaferesi, dei pazienti con risposta obiettiva (pazienti con LF con 3 o più linee di terapia precedenti, analisi a 24 mesi, comitato di revisione indipendente)



IC, intervallo di confidenza, NV, non valutabile.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Yescarta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Yescarta contiene cellule T autologhe umane. I prodotti residui previsti sono tipici prodotti di degradazione cellulare derivanti da normali meccanismi di clearance cellulare. Pertanto, si prevede che le cellule T CAR infuse siano eliminate nel tempo.

Cinetica cellulare

Dopo l'infusione di Yescarta, le cellule T CAR anti-CD19 hanno mostrato una rapida diffusione iniziale seguita da un declino a livelli prossimi a quelli basali entro 3 mesi. Il picco di concentrazione delle cellule T CAR anti-CD19 si è avuto nei primi 7-14 giorni dal giorno dell'infusione di Yescarta. L'età (fascia: 21-80 anni) e il sesso non hanno avuto un impatto significativo sull'AUC e i livelli di picco di Yescarta.

Tra i pazienti dello studio ZUMA-1, il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è risultato pari a 38,3 cellule/ μ L (intervallo: 0,8-1513,7 cellule/ μ L), in seguito sceso a un valore mediano di 2,1 cellule/ μ L dopo un mese (intervallo: 0-167,4 cellule/ μ L) e a un valore mediano di 0,4 cellule/ μ L trascorsi 3 mesi (intervallo 0-28,4 cellule/ μ L) dall'infusione di Yescarta. Tra i pazienti dello studio ZUMA-7, il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è risultato pari a 25,84 cellule/ μ L (intervallo: 0,04-1173,25 cellule/ μ L), in seguito sceso a valori prossimi a quelli basali nei pazienti valutabili entro 3 mesi (0,35 cellule/ μ L; intervallo: 0,00-28,44 cellule/ μ L), ma le cellule erano ancora rilevabili in 12 dei 30 pazienti valutabili fino a 24 mesi dopo il trattamento.

Tra i pazienti dello studio ZUMA-5 con LF, il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è risultato pari a 37,6 cellule/ μ L (intervallo: 0,5-1.415,4 cellule/ μ L). Il tempo mediano al raggiungimento del picco delle cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è stato di 8 giorni dopo l'infusione (intervallo: 8-371 giorni). Entro 3 mesi, le cellule T CAR anti-CD19 si sono ridotte a livelli prossimi a quelli basali, con una mediana di 0,3 cellule/ μ L (intervallo: 0-15,8 cellule/ μ L).

Nei pazienti dello studio ZUMA-1, il numero di cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è stato associato positivamente alla risposta obiettiva (CR o PR). Il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nei pazienti rispondenti (N=71) era superiore del 216% rispetto al livello corrispondente rilevato nei pazienti non rispondenti (N=25) (43,6 cellule/ μ L *versus* 20,2 cellule/ μ L). L'AUC₀₋₂₈ osservata nei pazienti rispondenti (N=71) è stata superiore del 253% rispetto al livello corrispondente nei pazienti non rispondenti (N=25) (562 giorni \times cellule/ μ L *versus* 222 giorni \times cellule/ μ L).

Tra i pazienti dello studio ZUMA-7, il numero di cellule T CAR anti-CD19 nel sangue è stato associato positivamente alla risposta obiettiva (CR o PR). Il picco mediano delle cellule T CAR anti-CD19 nei pazienti rispondenti (n = 142) era superiore del 275% circa rispetto al livello corrispondente rilevato nei pazienti non rispondenti (n = 20) (28,9 cellule/ μ L *versus* 10,5 cellule/ μ L). L'AUC₀₋₂₈ mediana osservata nei pazienti rispondenti (n = 142) è stata superiore del 417% circa rispetto al livello corrispondente nei pazienti non rispondenti (n = 20) (292,9 giorni \times cellule/ μ L *versus* 70,1 giorni \times cellule/ μ L).

Tra i pazienti con LF dello studio ZUMA-5, il picco mediano di cellule T CAR anti-CD19 nei pazienti rispondenti (n = 112) rispetto ai non rispondenti (n = 5) è stato, rispettivamente, di 38,0 cellule/ μ L e di 31,3 cellule/ μ L. La AUC₀₋₂₈ mediana dei pazienti rispondenti rispetto ai non rispondenti è stata, rispettivamente, di 454,8 cellule/ μ L giorno e di 247,14 cellule/ μ L giorno.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Yescarta 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 di Yescarta.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cryostor CS10 (contiene DMSO)
Cloruro di sodio
Albumina umana

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

1 anno.

La stabilità di Yescarta, una volta completato lo scongelamento, è pari a un massimo di 3 ore a temperatura ambiente (tra 20 °C e 25 °C). Tuttavia, è necessario che l'infusione 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

Yescarta 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 siano disponibili cellule autologhe vive e vitali per la somministrazione. Il medicinale 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

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'irradiazione può causare l'inattivazione del prodotto.

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

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Yescarta devono adottare precauzioni adeguate (indossare guanti e una protezione per gli occhi) al fine di 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 Yescarta.
- La sacca per infusione di Yescarta non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente a cui è destinata.
- Una volta verificata l'identità del paziente, rimuovere la sacca per infusione di Yescarta dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca per infusione.
- Ispezionare la sacca per infusione visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca per infusione risulta danneggiata, seguire le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana (oppure contattare immediatamente il titolare dell'AIC Kite).

Scongelamento

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

Somministrazione

- Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Prima dell'infusione e durante tutto il periodo di monitoraggio del paziente devono essere disponibili dosi di 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.
- Yescarta è solo per uso autologo.
- L'identità del paziente deve corrispondere agli identificatori sulla sacca per infusione di Yescarta.
- Si raccomanda di somministrare Yescarta mediante accesso venoso centrale.
- Lavare le linee infusionali con una soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol di sodio per mL) prima dell'infusione.
- Infondere l'intero contenuto della sacca per infusione di Yescarta entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.
- Agitare delicatamente la sacca per infusione durante l'infusione di Yescarta per evitare la formazione di aggregati di cellule.
- Terminata l'infusione dell'intero contenuto della sacca per infusione, lavare la sacca per infusione e le linee infusionali con 10-30 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione utilizzando la tecnica del "back priming", per accertarsi che sia somministrata l'intera dose di Yescarta.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono entrati potenzialmente in contatto con Yescarta devono essere decontaminati utilizzando un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1299/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2018
Data del rinnovo più recente: 24 luglio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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 centri

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che gli ospedali e i relativi centri associati che dispensano Yescarta 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 Yescarta. 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 CRS.
- garantendo che gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei pazienti abbiano completato il programma educativo.
- Come parte del percorso di qualificazione del centro, garantendo che gli operatori sanitari siano informati di dover contattare il titolare dell'AIC per ricevere istruzioni in merito alla raccolta e ai test dei campioni tumorali dopo lo sviluppo di un tumore secondario originatosi da linfociti T.

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

Programma educativo per gli operatori sanitari

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

- facilitare l'identificazione della sindrome da rilascio di citochine (CSR) e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la gestione della CSR e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- assicurare un adeguato monitoraggio della CSR e delle reazioni avverse neurologiche gravi
- facilitare la consegna delle informazioni importanti ai pazienti
- garantire che le reazioni avverse siano segnalate adeguatamente e in modo appropriato
- prima del trattamento assicurare che sia disponibile presso la struttura clinica almeno una dose di tocilizumab per ogni paziente; 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 Yescarta
- la necessità di riportare immediatamente i sintomi al medico curante
- la necessità di rimanere nei pressi della struttura dove Yescarta è stato somministrato per almeno 4 settimane dopo l'infusione di Yescarta
- la necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente

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

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

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare il profilo di sicurezza, inclusa la sicurezza a lungo termine, in pazienti con patologie maligne linfocitiche B trattati con axicaptagene ciloleucel dopo la commercializzazione, il titolare deve condurre e presentare alle autorità uno studio di registro.	<ul style="list-style-type: none"> • Report di aggiornamento: report di sicurezza annuali e report ad interim quinquennali • Report finale sui risultati dello studio: giugno 2043

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO (CONTENITORE METALLICO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yescarta 0,4 – 2×10^8 cellule dispersione per infusione
axicabtagene ciloleucel (cellule T CAR-positive vive)

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

Cellule T autologhe trasdotte con un vettore retrovirale che codifica un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19 contenente CD28/CD3-zeta con dose target di 2×10^6 cellule T CAR-positive vive anti-CD19/kg.
Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Una sacca 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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati 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/1/18/1299/001

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

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

Yescarta 0,4 – 2×10^8 cellule dispersione per infusione
axicabtagene ciloleucel (cellule T CAR-positive vive)
Per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

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

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

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Solo per uso autologo.
Verificare l'ID paziente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Il medico le fornirà una scheda di allerta per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono 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 si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Yescarta e a cosa serve

Yescarta è un medicinale di terapia genica utilizzato per il trattamento degli adulti affetti da linfoma aggressivo quali il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), il linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e il linfoma follicolare (LF) che colpiscono il tessuto linfatico (parte del sistema immunitario) e altri organi del corpo, interessando un tipo di globuli bianchi noti come linfociti B. I sintomi che può manifestare sono causati dall'accumulo nel tessuto di una quantità eccessiva di questi globuli bianchi anomali.

Questo medicinale viene preparato appositamente per lei e consiste in una singola somministrazione dei suoi globuli bianchi modificati.

Come agisce Yescarta

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Yescarta

Non si sottoponga alla somministrazione di Yescarta:

- se è allergico ad axicabtagene ciloleucel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se non può ricevere il trattamento chiamato chemioterapia linfodepletiva, che riduce il numero di globuli bianchi nel sangue (vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Yescarta).

Avvertenze e precauzioni

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

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

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

Se rientra in uno dei casi sopra riportati (o non ne è completamente sicuro), si rivolga al medico prima che le sia somministrato Yescarta. Il medico potrebbe doverla seguire con più attenzione durante il trattamento con Yescarta.

Test e controlli

Prima che le venga somministrato Yescarta 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 deciderà se debba essere trattato prima dell'infusione di Yescarta.
- controlli per rilevare un peggioramento del tumore.
 - controllo per rilevare la presenza di segni di malattia del trapianto contro l'ospite, che può verificarsi dopo un trapianto. Questa condizione si verifica quando le cellule trapiantate attaccano il corpo del ricevente, causando sintomi come eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea e feci ematiche.
- esami del sangue per rilevare la presenza di acido urico e contare quante cellule tumorali ci sono in circolo. Questo serve per vedere se è probabile che lei sviluppi una condizione chiamata *sindrome da lisi tumorale*. Potrebbero esserle somministrati dei 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 precedentemente ricevuto un trattamento che attacca una proteina chiamata CD19.

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

Dopo aver ricevuto l'infusione di Yescarta

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, che potrebbero essere sintomi di una condizione chiamata *sindrome da rilascio di citochine*. Si misuri la temperatura corporea due volte al giorno per 3-4 settimane dopo il trattamento con Yescarta. Se la temperatura è alta, si rechi immediatamente dal medico.

- Crisi convulsive, tremore, difficoltà a parlare o borbottamento, perdita di coscienza o abbassamento del livello di coscienza, confusione e disorientamento, perdita di equilibrio o di coordinazione.
- Febbre, (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.
- Sanguina o si procura lividi più facilmente, il che potrebbe essere un sintomo di un abbassamento dei livelli delle cellule del sangue chiamate piastrine.
- Visione annebbiata, perdita della visione o visione doppia, difficoltà nel parlare, debolezza o mancanza di coordinamento di un braccio o di una gamba, cambiamenti nel modo di camminare o problemi di equilibrio, cambiamenti della personalità oppure cambiamenti del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione. Tutti questi possono essere sintomi di una malattia grave e potenzialmente fatale che colpisce il cervello e che è nota come leucoencefalopatia multifocale progressiva. Questi sintomi possono iniziare diversi mesi dopo la fine del trattamento e di solito si sviluppano in modo lento e graduale nel corso di settimane o mesi. È importante che anche i suoi familiari o le persone che le prestano assistenza siano a conoscenza di questi sintomi, perché potrebbero notare sintomi di cui lei non si accorge.

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

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

Potrebbe esserle chiesto di essere iscritto in un registro per almeno 15 anni, per meglio comprendere gli effetti a lungo termine di Yescarta.

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

Bambini e adolescenti

Yescarta non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché Yescarta non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Yescarta

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

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

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

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

Parli con il medico se deve sottoporsi a vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

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

- Se è incinta, o se sospetta una gravidanza dopo il trattamento con Yescarta, ne parli immediatamente con il medico.

- Dovrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Yescarta può essere somministrato esclusivamente se i risultati indicano che lei non è incinta.

Discuta con il medico la possibilità di affrontare una gravidanza se lei ha ricevuto l'infusione di Yescarta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono manifestare stanchezza, giramenti di testa o tremori dopo la somministrazione di Yescarta. Per questo motivo, non guidi e non usi macchinari pesanti almeno per 8 settimane dall'infusione oppure fino a quando il medico non riterrà che la sua ripresa è completa.

Yescarta contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e gentamicina residua

Questo medicinale contiene 300 mg di sodio (il componente principale del sale da cucina) in ciascuna sacca per infusione. Questo equivale al 15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene DMSO e gentamicina residua che possono causare gravi reazioni allergiche.

3. Come viene somministrato Yescarta

Yescarta le sarà sempre somministrato da un operatore sanitario. Viene somministrato con una flebo (per infusione) in una vena (per via endovenosa).

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

Altri medicinali somministrati prima del trattamento con Yescarta

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

- paracetamolo;
- un antistaminico come la difenidramina.

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

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

Come viene somministrato Yescarta

Yescarta le sarà sempre somministrato da un medico in un centro clinico qualificato.

- Yescarta viene somministrato in una dose singola.
- Il medico o l'infermiere le somministrerà Yescarta mediante infusione singola attraverso un catetere inserito in una vena (infusione endovenosa). L'infusione durerà circa 30 minuti.
- Yescarta 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 Yescarta.

Riceverà l'infusione di Yescarta presso un centro di trattamento qualificato e sarà dimesso solo quando il medico riterrà che possa tornare a casa in tutta sicurezza.

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

Dopo la somministrazione di Yescarta

- Deve rimanere nei pressi di un ospedale, come discusso con il suo medico, per almeno 4 settimane dopo che le è stato somministrato Yescarta. Il medico le consiglierà di recarsi in ospedale quotidianamente per almeno 7 giorni e valuterà la necessità di un ricovero per i primi 7 giorni dopo l'infusione. In questo modo il medico può controllare se il trattamento sta funzionando e può assisterla se compaiono effetti indesiderati.

Se salta un appuntamento

Chiami il medico o il centro di trattamento il più presto possibile per fissare un altro appuntamento.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

Yescarta può causare effetti indesiderati a carico del sistema immunitario o del sistema nervoso.

Inoltre, Yescarta può aumentare il rischio di contrarre un'infezione. Questi effetti indesiderati possono essere gravi, potenzialmente letali o possono provocare la morte.

Informi il medico immediatamente se manifesta i seguenti effetti indesiderati dopo la somministrazione di Yescarta, poiché potrebbe necessitare di un trattamento medico urgente:

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

- Febbre, brividi, pressione arteriosa bassa che può causare sintomi come giramenti di testa o sensazione di stordimento, battito del cuore accelerato, battito del cuore irregolare (aritmia), livello di ossigeno nel sangue basso che può causare fiato corto o difficoltà a respirare. Questi potrebbero essere segni di una condizione grave chiamata sindrome da rilascio di citochine.
- Perdita di coscienza o abbassamento del livello di coscienza, confusione o pensiero disorganizzato, perdita di memoria, difficoltà a parlare o linguaggio indistinto (biacicismo), difficoltà a comprendere un discorso a causa di disturbi della funzione cerebrale (encefalopatia). Altri segni includono tremolio involontario (tremore), confusione improvvisa con agitazione, disorientamento, allucinazioni o irritabilità (delirium), mancanza di energie o di forza, debolezza muscolare, difficoltà di movimento (disfunzione motoria).
- Sensazione di calore, febbre, brividi o tremore, che possono essere segni di infezione (inclusa infezione batterica o virale). Le infezioni possono essere dovute ad un numero di globuli bianchi atipicamente basso o da un basso livello di anticorpi chiamati "immunoglobuline" nel sangue, che aiutano a combattere le infezioni.

Altri effetti indesiderati gravi che richiedono assistenza medica immediata sono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Crisi convulsive (incluse crisi convulsive che possono essere prolungate e potenzialmente letali).
- Improvvisa e inaspettata interruzione del battito del cuore (arresto cardiaco) o insufficienza cardiaca.
- Coaguli di sangue: i sintomi possono includere dolore al torace o alla parte alta della schiena, difficoltà a respirare, emissione di sangue con la tosse o dolore crampiforme, gonfiore a una gamba, cute calda e scurita intorno alla zona dolorante.
- Incapacità di respirare autonomamente (insufficienza respiratoria).

- Insufficienza renale in presenza della quale il corpo trattiene i liquidi.
- Accumulo di liquidi nei polmoni (edema polmonare), che può causare difficoltà a respirare.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione sistemica grave, i cui sintomi possono includere febbre, eruzione cutanea, fegato, milza e linfonodi ingrossati.
- Malfunzionamento di almeno 2 organi (ad es. fegato, polmoni e reni) che richiede un trattamento e/o procedure mediche per ripristinare la normale funzione d'organo.

Altri possibili effetti indesiderati

Con Yescarta sono stati osservati i seguenti altri effetti indesiderati:

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

- Diminuzione del numero di globuli rossi (le cellule che trasportano l'ossigeno): i sintomi possono includere estrema stanchezza con perdita di energie.
- Basso numero delle cellule che contribuiscono alla coagulazione del sangue (trombocitopenia): i sintomi possono includere sanguinamento eccessivo o prolungato e formazione di lividi.
- Bassi livelli di sodio o fosfato verificati tramite gli esami del sangue.
- Livelli elevati di acido urico o zucchero (glucosio) verificati tramite gli esami del sangue.
- Appetito ridotto.
- Difficoltà a dormire.
- Mal di testa.
- Giramenti di testa
- Battito del cuore accelerato.
- Battito del cuore irregolare (aritmia).
- Pressione sanguigna bassa.
- Pressione sanguigna elevata.
- Tosse.
- Nausea, stipsi, diarrea, dolore addominale, vomito.
- Aumento degli enzimi epatici verificato tramite gli esami del sangue.
- Eruzione cutanea o problemi cutanei.
- Dolore muscolare e articolare, mal di schiena.
- Accumulo di liquidi nei tessuti (edema) che può causare gonfiore, aumento di peso e riduzione della produzione di urina.
- Estrema stanchezza.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Infezione fungina.
- Alterazione della capacità del sangue di formare coaguli (coagulopatia): i sintomi possono includere sanguinamento eccessivo o prolungato e formazione di lividi.
- Ipersensibilità: i sintomi possono includere eruzione cutanea, orticaria, prurito, gonfiore e anafilassi.
- Bassi livelli di albumina, potassio o calcio verificati tramite gli esami del sangue.
- Disidratazione.
- Perdita di peso.
- Ansia.
- Disturbi dell'umore.
- Perdita del controllo dei movimenti del corpo.
- Debolezza o incapacità di muovere un lato del corpo, con conseguente difficoltà a svolgere le attività quotidiane come mangiare o vestirsi.
- Perdita dei movimenti dei muscoli della faccia.
- Dolore alle mani o ai piedi.
- Spasmi muscolari.
- Alterazioni della visione, che rendono difficoltoso vedere le cose (compromissione della visione).
- Basso livello di ossigeno nel sangue.

- Liquido intorno ai polmoni (versamento pleurico).
- Fiato corto, difficoltà a respirare.
- Infiammazione nasale.
- Bocca secca, difficoltà a deglutire.
- Livelli di bilirubina elevati verificati tramite gli esami del sangue.
- Reazioni correlate all'infusione: i sintomi possono includere capogiro o svenimento, rossore, eruzione cutanea, prurito, febbre, fiato corto o vomito, dolore addominale e diarrea.
- Dolore.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Paralisi di tutti e quattro gli arti.
- Rigonfiamento del midollo spinale che può causare paralisi parziale o totale di arti e tronco.
- Difficoltà a comprendere i numeri.
- Debolezza nelle gambe o nelle braccia.
- Disfacimento del tessuto muscolare che provoca il rilascio di fibre muscolari nel sangue.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Yescarta

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici.

Non usi 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 una temperatura inferiore a ≤ -150 °C fino allo scongelamento.

Non ricongelare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yescarta

- Il principio attivo è axicabtagene ciloleucel. Ogni singola sacca per infusione specifica per il paziente contiene una dispersione di cellule T CAR anti-CD19 in circa 68 mL per una dose target di 2×10^6 cellule T CAR-positive vive anti-CD19/kg.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono: Cryostor CS10 (contiene DMSO), cloruro di sodio, albumina umana. Vedere il paragrafo 2 "Yescarta contiene sodio, dimetilsulfossido (DMSO) e gentamicina residua".

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di Yescarta e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, 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 di questa procedura prima di somministrare Yescarta.

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

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

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Yescarta 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 Yescarta 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 Yescarta.
- La sacca per infusione contenente Yescarta non deve essere rimossa dal contenitore metallico se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente desiderato.
- Una volta verificata l'identità del paziente, rimuovere la sacca per infusione di Yescarta dal contenitore metallico.
- Controllare che le informazioni del paziente sull'etichetta del contenitore metallico corrispondano alle informazioni riportate sull'etichetta della sacca per infusione.
- Ispezionare la sacca per infusione visivamente per rilevare eventuali danni all'integrità del contenitore prima dello scongelamento. Se la sacca per infusione risulta danneggiata, seguire le linee guida locali relative alla gestione dei rifiuti dei materiali di origine umana (oppure contattare immediatamente il titolare dell'AIC Kite).

Scongelamento

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

Somministrazione

- NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Il medicinale deve essere somministrato in un centro clinico qualificato da un medico esperto nel trattamento dei tumori maligni ematologici e istruiti in merito alla somministrazione e gestione di pazienti trattati con Yescarta.
- Accertarsi che siano disponibili dispositivi di emergenza ed almeno 1 dose di tocilizumab per ciascun paziente prima dell'infusione e durante il periodo di recupero. Gli ospedali devono avere accesso ad una dose supplementare di tocilizumab entro 8 ore dalla somministrazione di ciascuna dose precedente. 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.
- Yescarta è solo per uso autologo.
- Yescarta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea endovenosa priva di lattice senza un filtro per leucodeplezione entro 30 minuti per gravità o mediante una pompa peristaltica.
- Agitare delicatamente la sacca per infusione durante l'infusione di Yescarta per evitare la formazione di aggregati cellulari. Deve essere infuso l'intero contenuto delle sacche per infusione.
- Lavare le linee d'infusione con soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) (0,154 mmol di sodio per mL) prima e dopo l'infusione. Terminata l'infusione dell'intero volume di Yescarta, lavare la sacca d'infusione con 10-30 mL di soluzione fisiologica sterile 9 mg/mL (0,9%) utilizzando la tecnica del "back priming", per garantire che al paziente venga infuso il maggior numero di cellule possibile.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale 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 Yescarta devono essere decontaminati utilizzando un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono entrati in contatto con Yescarta (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali relative alla manipolazione di materiale di origine umana.