

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Yescarta (axicabtagen ciloleucel) este un medicament pe bază de celule autologe modificate genetic care conține celule T transduse *ex vivo* folosind un vector retroviral exprimând un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19 care conține un fragment variabil al unui singur lanț murin anti-CD19 (scFv) legat la domeniul costimulator CD28 și cu domeniul de semnalare CD3-zeta.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie Yescarta specifică pacientului conține axicabtagen ciloleucel la o concentrație în funcție de lot, de celule autologe T modificate genetic pentru a exprima un receptor chimeric de antigen anti-CD19 (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-o pungă de perfuzie care conține o dispersie perfuzabilă celulară pentru o doză țintă de 2×10^6 celule T viabile CAR pozitive anti-CD19 per kg greutate corporală (interval: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celule/kg), cu maxim 2×10^8 celule T viabile CAR pozitive anti-CD19, suspendate într-o soluție crioconservantă.

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

Excipienți cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Yescarta trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în tratamentul cancerelor hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament.

În cazul sindromului de eliberare de citokine (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înaintea administrării perfuziei. Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC.

Doze

Yescarta este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

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

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

Pretratament (chimioterapie pentru depleție limfocitară)

- O schemă de chimioterapie pentru depleție limfocitară care constă în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 500 mg/m² și fludarabină 30 mg/m² trebuie administrată înainte de perfuzarea Yescarta. Zilele recomandate sunt în ziua a 5-a, a 4-a și a 3-a înainte de perfuzia cu Yescarta.

Premedicație

- Se recomandă administrarea premedicației cu paracetamol 500 - 1000 mg, administrat pe cale orală, și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală, sau a unor medicamente echivalente, cu aproximativ o oră înainte de perfuzia cu Yescarta, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.
- Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici (vezi pct. 4.5).

Monitorizare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 7 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil SEC, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii pot avea în vedere spitalizarea în primele 7 zile sau la apariția primelor semne și simptome de SEC și/sau evenimente neurologice.
- După primele 7 zile de la administrarea perfuziei, pacientul urmează să fie monitorizat, la latitudinea medicului.
- Pacienții trebuie să rămână în apropiere de unitatea clinică calificată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

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

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Yescarta trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

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

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

Administrare

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

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Yescarta, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia pentru depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizare autologă

Yescarta este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Înainte de perfuzare, identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii

pacientului de pe punga și caseta de perfuzie Yescarta. Medicamentul Yescarta nu trebuie administrat dacă informațiile specifice pacientului, de pe eticheta pungii de perfuzare și a casetei, nu corespund identității pacientului.

Generale

Trebuie să fie luate în considerare atenționările și precauțiile pe care le implică chimioterapia pentru depleție limfocitară.

Motive pentru amânarea tratamentului

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

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

În unele cazuri, tratamentul poate fi amânat după administrarea schemei de chimioterapie pentru depleție limfocitară. Dacă perfuzia este amânată cu mai mult de 2 săptămâni după ce pacientului i-a fost administrată schema de chimioterapie pentru depleție limfocitară, schema de chimioterapie pentru depleție limfocitară trebuie administrată din nou (vezi pct. 4.2).

Monitorizarea după perfuzare

Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 7 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil SEC, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii pot să aibă în vedere spitalizarea în primele 7 zile sau la apariția primelor semne sau simptome de SEC și/sau evenimente neurologice. După primele 7 zile ulterioare perfuziei, pacientul va fi monitorizat la latitudinea medicului.

Pacienții trebuie să rămână în vecinătatea centrului de tratament calificat timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de SEC sau reacții adverse neurologice. Semnele vitale și funcțiile organelor trebuie monitorizate în funcție de gravitatea reacției.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Yescarta este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Yescarta trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Testarea serologică

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

Donarea de sânge, organe, țesut și celule

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

Boală concomitentă

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

Limfom primar al SNC

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

Sindromul de eliberare de citokine

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

Diagnosticul de SEC necesită excluderea cauzelor alternative de răspuns inflamator sistemic, inclusiv a infecției.

Abordarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu Yescarta

Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avută la dispoziție pentru administrare cel puțin o doză de tocilizumab, un inhibitor al receptorului de interleukină 6 (IL-6), pentru fiecare pacient. Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC.

Algoritmii tratamentului au fost dezvoltati pentru ameliorarea unor simptome SEC experimentate de pacienții cărora li s-a administrat Yescarta. Acestea includ utilizarea de tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi pentru SEC mediu, sever sau cu risc vital, conform rezumatului din Tabelul 1. Pacienții care prezintă SEC de gradul 2 sau mai mare (de ex. hipotensiune arterială, lipsa răspunsului la administrarea de lichide sau hipoxie care necesită oxigen suplimentar) trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Pentru pacienții care prezintă SEC sever, trebuie avută în vedere efectuarea unei ecocardiograme pentru a evalua funcția cardiacă. Pentru SEC sever sau cu risc vital, trebuie avută în vedere administrarea terapiei intensive de susținere.

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

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

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

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

Tabelul 1: Clasificarea SEC și abordare terapeutică

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

N/A = indisponibil/nu se aplică

(a) Lee et al 2014

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

(c) Vezi rezumatul caracteristicilor produsului tocilizumab pentru detalii

Reacții adverse neurologice

Reacții adverse neurologice grave, cunoscute și drept sindrom de neurotoxicitate asociat terapiei cu celule efectoare imune (ICANS) au fost observate foarte des la pacienții tratați cu Yescarta, acestea putând pune viața în pericol sau fiind chiar letale. Timpul median până la instalare a fost de 6 zile (interval: între 1 și 133 de zile) în ZUMA-1 și ZUMA-7 și de 7 zile (interval: între 1 și 177 de zile) în ZUMA-5, după perfuzia cu Yescarta (vezi pct. 4.8). Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC, cum sunt

crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară, pot fi expuși unui risc crescut. Au fost raportate cazuri letale și grave de edem cerebral la pacienții tratați cu Yescarta.

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

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

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

^a Terapie alternativă include (dar nu este limitată la): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, ciclofosamidă, IVIG și ATG

Infecții și neutropenie febrilă

Au fost observate foarte des infecții grave în cazul administrării de Yescarta (vezi pct. 4.8). La pacienții cu imunosupresie, au fost raportate infecții oportuniste care pun viața în pericol și letale, inclusiv infecții fungice diseminate.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții înainte, în timpul și după perfuzia cu medicamentul Yescarta și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate produse profilactice antimicrobiene în conformitate cu instrucțiunile instituționale standard.

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

Reactivare virală

Reactivarea HBV, din care poate rezulta hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții tratați cu medicamente împotriva celulelor B.

Reactivarea virusului John Cunningham (JC), care provoacă leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), a fost raportată la pacienți tratați cu Yescarta care au utilizat tratament anterior cu alte medicamente imunosupresoare. Au fost raportate cazuri cu rezultat letal. Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției LMP la pacienții cu imunosupresie, care prezintă simptome neurologice cu debut nou sau care se agravează, și trebuie efectuate evaluări corespunzătoare pentru stabilirea diagnosticului.

Au fost raportate și alte cazuri de reactivare virală cu HHV-6 care pun viața în pericol și letale.

Citopenii prelungite

Pacienții pot dezvolta citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia pentru depleție limfocitară și perfuzia cu Yescarta și trebuie luată în considerare abordarea terapeutică conform ghidurilor standard. Au apărut foarte des citopenii prelungite de gradul 3 sau mai grave în urma perfuziei cu Yescarta, care au inclus, trombocitopenie, neutropenie și anemie. Trebuie monitorizată hemoleucograma pacientului după perfuzia cu Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

Aplazia celulelor B care cauzează hipogammaglobulinemia poate apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Yescarta. Hipogammaglobulinemia a fost observată foarte frecvent la pacienții tratați cu Yescarta (vezi pct. 4.8). Hipogammaglobulinemia predispune pacienții la infecții. Trebuie monitorizate nivelurile de imunoglobulină după tratamentul cu Yescarta și acestea trebuie abordate terapeutic prin măsuri de precauție pentru infecții, profilaxie cu antibiotice și înlocuirea imunoglobulinei în caz de infecții recurente, acestea trebuie luate în conformitate cu ghidurile standard.

Reacții de hipersensibilitate

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

Afecțiuni maligne secundare, inclusiv cu origine la nivelul celulelor T și origine mieloidă

Pacienții tratați cu Yescarta pot dezvolta afecțiuni maligne secundare. Au fost raportate tumori maligne, cu origine la nivelul limfocitelor T, în urma tratamentului tumorilor maligne hematologice prin terapie cu celule T CAR direcționată către BCMA sau CD19, inclusiv cu Yescarta. Tumorile maligne cu limfocite T, inclusiv tumorile maligne CAR pozitive, au fost raportate la câteva săptămâni și până la câțiva ani după administrarea terapiei cu celule T CAR direcționată către BCMA sau CD19. Au fost înregistrate decese. În cazul apariției unei afecțiuni maligne secundare, cu origine la nivelul celulelor T, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni în vederea recoltării probelor pacientului pentru testare.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută, inclusiv cazuri cu evoluție letală, au apărut la pacienți în urma tratamentului cu Yescarta.

Pacienții trebuie monitorizați permanent în vederea detectării apariției afecțiunilor maligne secundare.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

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

Boală CD19 negativă

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

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

Monitorizare pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Yescarta pe termen lung.

Excipienți (sodiu)

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

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu medicamentul Yescarta.

Utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici poate interfera cu activitatea Yescarta. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici înainte de perfuzie (vezi pct. 4.2).

Administrarea de corticosteroizi conform ghidurilor de abordare terapeutică a toxicității nu are niciun impact asupra expansiunii și persistenței celulelor CAR T.

Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Yescarta sau ulterior tratamentului cu Yescarta nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei pentru depleție limfocitară, în timpul tratamentului cu Yescarta și până la recuperarea imună după tratament.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

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

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

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Yescarta se excretă în laptele uman sau este transferat la sugarul alăptat la sân. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie îndrumate cu privire la potențialul risc pentru sugarul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Yescarta având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

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

Yescarta are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Limfom folicular după trei sau mai multe linii de tratament sistemic

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

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

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate la pacienții expuși la Yescarta în studiul ZUMA-1 (n=108), ZUMA-5 (n=119) și ZUMA-7 (n=170) și din rapoartele ulterioare punerii pe piață. Aceste reacții sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și după frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (între $\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare (între $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Foarte frecvente	Infecții cu patogen nespecificat Infecție virală Infecție bacteriană
	Frecvente	Infecție fungică
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi).		
	Mai puțin frecvente	Tumori maligne secundare cu origine la nivelul limfocitelor T
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Neutropenie febrilă [#] Neutropenie [#] Limfopenie [#] Leucopenie [#] Anemie [#] Trombocitopenie [#]
	Frecvente	Coagulopatie ^a
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte Frecvente	Sindromul de eliberare de citokine Nivel scăzut de imunoglobuline ^b
	Frecvente	Hipersensibilitate
	Mai puțin frecvente	Limfohistiocitoză hemofagocitară [*]
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Hiponatremie [#] Hipofosfatemie [#] Hiperuricemie ^{***} Hiperglicemie [#] Scădere a apetitului alimentar ^c
	Frecvente	Hipokaliemie [#] Hipocalcemie [#] Hipoalbuminemie [#] Deshidratare ^d Scădere ponderală

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice		
	Foarte frecvente	Delir ^e Insomnie
	Frecvente	Anxietate Tulburări afective ^f
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Encefalopatie ^g Tremor ^h Cefalee ⁱ Amețeală ⁱ
	Frecvente	Ataxie ^k Convulsii, inclusiv status epileptic Hemipareză Paralizie facială ^l Neuropatie periferică ^m Mioclonie
	Mai puțin frecvente	Tetraplegie Edem al măduvei spinării Mielită Discalculie
Tulburări oculare		
	Frecvente	Tulburări de vedere ⁿ
Tulburări cardiace		
	Foarte frecvente	Tahicardie ^o Aritmie ^p
	Frecvente	Stop cardiac Insuficiență cardiacă ^q
Tulburări vasculare		
	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială ^r Hipertensiune arterială
	Frecvente	Tromboză ^s Hemoragie ^t
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Tuse ^u
	Frecvente	Insuficiență respiratorie ^v Hipoxie ^w Efuziune pleurală Edem pulmonar Dispnee ^x Inflamație nazală ^y
Tulburări gastro-intestinale		
	Foarte frecvente	Vărsături Diaree ^z Constipație Dureri abdominale ^{aa} Greață
	Frecvente	Disfagie*** Xerostomie ^{bb}
Tulburări hepatobiliare		
	Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor ^{cc}
	Frecvente	Hiperbilirubinemie ^{dd}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^{ee}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Disfuncție motorie ^{ff} Dureri musculo-scheletice ^{gg}
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări renale și ale căilor urinare		
	Frecvente	Insuficiență renală ^{hh}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Foarte frecvente	Febră ⁱⁱ Edem ⁱⁱ Oboseală ^{kk} Frisoane
	Frecvente	Reacții legate de perfuzie Durere
	Mai puțin frecvente	Sindrom de disfuncție multiplă de organe

*Limfohistiocitoza hemofagocitică a fost raportată în stabilirea SEC

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

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

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

- a. Coagulopatie include coagulopatie, valori sanguine scăzute ale fibrinogenului, valori sanguine crescute ale fibrinogenului, coagulare intravasculară diseminată, hipofibrinogenemie, raport normalizat internațional crescut, nivel de protrombină scăzut, timp de protrombină prelungit
- b. Nivel scăzut al imunoglobulinelor include valori sanguine scăzute ale imunoglobulinei G, hipogammaglobulinemie
- c. Scăderea apetitului alimentar include scădere a apetitului alimentar, hipofagie
- d. Deshidratare include deshidratare, hipovolemie
- e. Delir include delir, agitație, idei delirante, dezorientare, halucinație, agitație
- f. Tulburările afective includ comportament impulsiv, modificări de dispoziție, depresie, atac de panică
- g. Encefalopatia include encefalopatie, agrafie, alterare a stării de conștiință, amnezie, afazie, afonie, apraxie, tulburare cognitivă, stare confuzională, nivel scăzut al conștiinței, tulburări de atenție, disartrie, disgrafie, diskinezie, dispraxie, hipersomnie, sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imunitare (ICANS), letargie, leucoencefalopatie, pierdere a conștiinței, tulburări de memorie, tulburări mentale, modificări ale statusului mental, encefalopatie metabolică, neurotoxicitate, discurs lent, somnolență, tulburări de vorbire, amorteire, encefalopatie toxică
- h. Tremor include tremor, titubație la nivelul capului
- i. Cefalee include cefalee, disconfort la nivelul capului, cefalee tensiogenă
- j. Amețeală include amețeală, amețeală posturală, presincopă, sincopă, vertij
- k. Ataxie include ataxie, tulburări de echilibru, tulburări de mers
- l. Paralizie facială include paralizie facială, pareză facială
- m. Neuropatie periferică include neuropatie periferică, alodinie, radiculopatie cervicală, hiperestezie, hipoestezie, radiculopatie lombară, parestezie, neuropatie senzorială periferică, paralizie a nervului peronier
- n. Tulburări de vedere includ tulburări de vedere, hemianopie, vedere încețoșată, acuitate vizuală redusă
- o. Tahicardie include tahicardie, sindromul tahicardiei posturale ortostatice, tahicardie sinusală
- p. Aritmie include aritmie, fibrilație atrială, flutter atrial, bloc atrioventricular, bradicardie, bloc complet de ramură dreapta, interval QT prelungit pe electrocardiogramă, extrasistole, ritm cardiac crescut, ritm cardiac neregulat, bradicardie sinusală, extrasistole supraventriculare, tahicardie supraventriculară, aritmie ventriculară, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară
- q. Insuficiență cardiacă include insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă acută, fracție de ejeție scăzută, cardiomiopatie de stres
- r. Hipotensiune arterială include hipotensiune arterială, sindromul de scurgere capilară, hipotensiune arterială diastolică, hipoperfuzie, hipotensiune arterială ortostatică
- s. Hipotensiune include tromboză, tromboză axilară, tromboză venoasă brahiocefalică, tromboză venoasă profundă, ocluzie la nivelul dispozitivului, embolie, tromboză a venei jugulare, embolie periferică, ischemie periferică, embolie pulmonară, tromboză venoasă splenică, tromboză la nivelul dispozitivului
- t. Hemoragie include evenimente hemoragice grave și cu potențial letal precum hemoragie gastrointestinală, hemoragie pulmonară și hemoragie intracraniană
- u. Tuse include tuse, tuse productivă, sindromul tusei la nivelul căilor respiratorii superioare
- v. Insuficiență respiratorie include insuficiență respiratorie, insuficiență respiratorie acută
- w. Hipoxie include hipoxie, scădere a saturației oxigenului
- x. Dispnee include dispnee, dispnee la efort
- y. Inflamație nazală include rinită alergică, rinoree
- z. Diaree include diaree, colită, enterită
- aa. Dureri abdominale includ dureri abdominale, disconfort abdominal, dureri în partea inferioară a abdomenului, dureri în partea superioară a abdomenului, sensibilitate abdominală, dispepsie, disconfort epigastriac
- bb. Xerostomie include xerostomie, uscăciune a buzelor
- cc. Valori serice crescute ale transaminazelor includ valori serice crescute ale transaminazelor, valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori serice crescute ale enzimelor hepatice, hipertransaminazemie
- dd. Hiperbilirubinemie crescută include hiperbilirubinemie, valori sanguine crescute ale bilirubinei

- ee. Erupție cutanată tranzitorie include erupție cutanată tranzitorie, deramită, dermatită alergică, dermatită buloasă, eritem, prurit, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată pustulară, urticarie
- ff. Disfuncție motorie include disfuncție motorie, contracții musculare involuntare, rigiditate musculară, spasme musculare, spasticitate musculară, întindere musculară, încordare musculară, convulsii musculare, slăbiciune musculară
- gg. Durere musculo-scheletică include durere musculo-scheletică, artralgie, artrită, durere de spate, durere osoasă, durere în flanc, durere în zona inghinală, durere toracică de etiologie musculo-scheletică, mialgie, durere la nivelul gâtului, artroză, durere la nivelul extremităților
- hh. Tulburările renale includ afecțiuni renale acute, creatininemie crescută, insuficiență renală
- ii. Febră include hipertermie, pirexie
- jj. Edem include edem, edem facial, edem generalizat, edem localizat, edem genital, edem periferic, tumefiere periferică, tumefiere
- kk. Oboseală include oboseală, astenie, activitate redusă, stare generală de rău

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

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

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

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

Reacții adverse neurologice

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

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

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

Alte reacții adverse neurologice au fost raportate mai rar în studiile clinice și au inclus disfagie (3%), mielită (0,2%) și tetraplegie (0,1%).

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

Neutropenie febrilă și infecții

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

Citopenii prelungite

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

Hipogammaglobulinemia

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

Imunogenicitate

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

Grupe speciale de pacienți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice privind supradozajul cu Yescarta.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, terapie celulară și genică antineoplazică, codul ATC: L01XL03

Mecanism de acțiune

Yescarta, un medicament de imunoterapie cu celule T autologe modificate genetic, se leagă de celulele canceroase care exprimă CD19 și de celulele B normale. În urma conexiunii dintre celulele T CAR anti-CD19 cu celulele țintă care exprimă CD19, domeniile costimulatoare CD28 și CD3-zeta activează cascade de semnale în aval, care provoacă activarea celulelor T, proliferarea, dobândirea funcțiilor efectoare și secreția de citokine și chemokine inflamatoare. Această secvență de evenimente duce la apoptoza și necroza celulelor țintă care exprimă CD19.

Efecte farmacodinamice

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

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

Din cauza efectului asupra țintei în afara tumorii al medicamentului Yescarta, în urma tratamentului, este de așteptat o perioadă de aplazie a celulelor B.

Din 73 de pacienți din ZUMA-1 cu probe evaluabile la momentul inițial, 40% au avut celule B detectabile; aplazia celulelor B observată la majoritatea pacienților la momentul inițial a fost atribuită terapiei anterioare. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 20% au avut celule B detectabile în Luna 3, iar 22% în Luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost observată prima oară în Luna 9 când 56% dintre pacienți au avut celule B

detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 18, iar 77% în Luna 24. Din 141 de pacienți din ZUMA-7 cu probe evaluabile la momentul inițial, 57% au avut celule B detectabile. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 38% au avut celule B detectabile în Luna 3, iar 41% în Luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost evidentă în Luna 9 când 58% dintre pacienți au avut celule B detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 18, iar 84% în Luna 24. Din 113 de pacienți cu FL cu probe evaluabile la momentul inițial în ZUMA-5, 75% dintre pacienți au avut celule B detectabile. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 40% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 3. Recuperarea celulelor B s-a observat în timp, iar 61% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 24. Pacienților nu li s-a solicitat să fie monitorizați în urma progresiei, majoritatea pacienților cu probe evaluabile fiind astfel respondenți.

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani, cu boala refractară definită ca afecțiune progresivă (AP) sau afecțiune stabilă (AS) ca cel mai bun răspuns la ultima linie de terapie, sau progresie a afecțiunii în decurs de 12 luni după transplantul autolog de celule stem (TACS). Pacienții care erau refractari la chimioterapie sau cei a căror afecțiune a recidivat după două sau mai multe linii de terapie sistemică nu erau eligibili în general pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Pacienții trebuie să fi primit anterior cel puțin terapie cu anticorpi anti-CD20 și un regim cu antraciclină. Pacienții cu un limfom al SNC, cu istoric de transplant de celule stem (TCS) alogenic sau care au făcut terapie CAR anti-CD19 sau alte terapii cu celule T modificate genetic au fost excluși. Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC (cum ar fi convulsii sau ischemie cerebrovasculară), cu fracție de ejeție cardiacă mai mică de 50% sau saturație a oxigenului din aer mai mică de 92%, sau afecțiune autoimună ce necesită imunosupresie sistemică, nu au fost eligibili. Durata mediană de monitorizare a fost de 63,1 luni (încă în curs). În tabelul 4 este prezentat un rezumat al datelor demografice ale pacienților.

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

Categorie	Toți pacienții cu leucafereză (IdT) Cohortă 1 + 2 (N = 111)	Toți pacienții tratați (IdTm) Cohortă 1 + 2 (N = 101)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min, max)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23%	24%
Sexul masculin	69%	67%
<i>Rasă</i>		
Albă	85%	86%
Asiatică	4%	3%

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

TCSH, transplant de celule stem autolog; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IdT, intenție de tratament; IdTm, intenție de tratament modificată.

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

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

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

În analiza principală, pe baza populației cu intenție de tratament modificată (IdTm) (perioada de monitorizare minimă de 6 luni), RRO a fost de 72%, iar rata de răspuns complet (RC) a fost de 51%, conform determinării efectuate de o comisie de evaluare independentă. În analiza de monitorizare la 12 luni (Tabelul 5), RRO a fost de 72%, iar rata RC a fost de 51%. Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 6,3 luni). DR a fost superioară la pacienții care au obținut un RC în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns dintre cei care au obținut un răspuns parțial, RP. Dintre cei 52 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au prezentat AS, iar 9 au obținut un RP la evaluarea inițială a tumorii, care a devenit RC abia după 6,5 luni. Rezultatele RRO în cadrul subtipurilor PMBCL și DLBCL dezvoltat din limfom folicular au fost de 88% în ambele cazuri. Ratele RC au fost de 75% și, respectiv, de 56%. La 111 pacienți din populația cu IdT, RRO a fost de 66% și RC a fost de 47%. Alte rezultate au corespuns celor ale populației cu IdTm.

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

43 de pacienți (44%*) încă în viață. În cadrul unei analize de monitorizare de 60 de luni (o perioadă mediană de monitorizare în cadrul studiului de 63,1 luni), rata mediană de supraviețuire globală a fost de 25,8 luni, cu 42 de pacienți (43%*) încă în viață.

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

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

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

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

ÎI, interval de încredere; RC, răspuns complet; DR, durata răspunsului; IdT, intenție de tratament; IdTm, intenție de tratament modificată; NE = nu se poate estima (nu a fost obținut); RRO, rata de răspuns obiectiv; RSG, rata de supraviețuire globală.

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

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

SCHOLAR-1

A fost desfășurată o analiză cumulată, retrospectivă, la nivel de pacient, a rezultatelor LHN agresiv refractar (N = 636) (Crump et al., 2017) pentru obținerea confirmării ratei de răspuns cu control prespecificat de 20% și contextul istoric pentru interpretarea rezultatelor ZUMA-1. Analiza a inclus pacienți care nu au avut niciun răspuns (AS sau AP) la ultima linie de terapie sau a căror afecțiune a recidivat în termen de 12 luni după TACS. S-au evaluat răspunsul și supraviețuirea după tratament cu terapia de îngrijire standard disponibilă. RRO a fost de 26% [95% ÎI (21; 31)] iar rata RC a fost de 7% [95% ÎI (3; 15)], cu o RSG mediană de 6,3 luni.

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

Eficacitatea și siguranța Yescarta la pacienți adulți cu limfom cu celule B mari (LBCL) r/r au fost demonstrate într-un studiu multicentric de fază 3, randomizat, deschis (ZUMA-7). Pacienții înrolați au fost diagnosticați predominant cu subtipuri de boală DLBCL și HGBL pe baza clasificării OMS din 2016 și tuturor pacienților li s-a administrat chimioterapie de primă linie pe bază de rituximab și antraciclina. În total, 359 pacienți au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a li se administra o singură perfuzie de Yescarta sau pentru a li se administra SOCT (definită ca 2 – 3 cicluri de chimioimunoterapie standard [R-ICE, R-DHAP sau R-DHAX, R-ESHAP sau R-GDP] urmată de terapie cu doză mare [HDT] și transplant de celule stem autologe [TCSH] la cei cu răspuns la boală). Randomizarea a fost stratificată în funcție de răspunsul la terapia de primă linie (principal refractar vs. recidivat ≤ 6 luni de la terapia de primă linie vs. recidivat la > 6 și ≤ 12 luni de la terapia de primă linie) și indicele de prognostic internațional (IPI) ajustat în funcție de vârstă, de a doua linie (0 - 1 vs 2 - 3) conform analizei la momentul trierii. Studiul a exclus HSCT anterior, celulele maligne din lichidul

cefalorahidian detectabile sau metastazele cerebrale, status de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 sau mai mare, precum și orice istoric de limfom al sistemului nervos central. Pacienții cu infecții active sau grave au fost excluși; cu toate acestea, pacienții cu infecție simplă a tractului urinar și faringită bacteriană fără complicații au fost incluși dacă au răspuns la tratamentul activ.

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

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

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

Dintre cei 180 pacienți randomizați pentru a primi Yescarta, 178 au fost supuși leucaferezei și 170 au fost tratați cu Yescarta. Dintre pacienții tratați, 60 (33%) au primit terapie de consolidare cu corticosteroizi. Nu au existat erori de fabricație. Opt pacienți (4%) nu au fost tratați în urma leucaferezei, în special datorită bolii progresive, evenimentelor adverse grave sau decesului. Timpul median între leucafereză și eliberarea medicamentului a fost de 13 zile (interval: 10 - 24 zile) și între leucafereză și perfuzia cu Yescarta a fost de 26 zile (interval: 16 -52 zile). Doza mediană a fost 2.0×10^6 anti-CD19 CAR T celule/kg. Toți cei 170 pacienți cărora li s-a administrat Yescarta au fost monitorizați într-o unitate medicală timp de minimum 7 zile. Din cei 179 de pacienți randomizați pentru a li se administra SOCT, 64 de pacienți, (36%), au primit HDT-TCSH.

Obiectivul principal final a fost supraviețuirea fără evenimente (EFS), așa cum s-a stabilit de o analiză centrală în regim orb. Obiectivele cheie secundare au fost RRO și SG. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populația generală este prezentat în Tabelul 6 și curbele Kaplan-Meier pentru EFS și SG sunt prezentate în Figura 1 și, respectiv, Figura 2. EFS la 24 luni a fost 40,5% [II 95%: 33,2; 47,7] în brațul cu Yescarta și 16,3% [II 95%: 11,1; 22,2] în brațul cu SOCT. La momentul analizei EFS primare, supraviețuirea mediană fără progresia bolii (SFP), conform evaluării centrale, în brațul cu Yescarta, a fost 14,7 luni (II 95%: 5,4; NE) comparativ cu 3,7 luni (II 95%: 2,9; 5,3) în brațul cu SOCT (HR: 0,490 [II 95%: 0,368; 0,652]). Durata mediană a studiului a fost de 24,9 luni la momentul analizei primare EFS și de 47,2 luni la momentul analizei primare SG. Analiza primară a SG a fost efectuată la intervalul de timp specificat în protocol, de 5 ani de la înrolarea primului subiect. În favoarea Yescarta a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic în ceea ce privește SG (vezi Tabelul 6). Ratele SG estimate la 48 de luni au fost de 54,6% în brațul cu Yescarta și de 46,0% în brațul cu SOCT. Cincizeci și șapte la sută dintre pacienți au primit imunoterapie celulară ca urmare a absenței răspunsului sau a recidivei după randomizarea cu SOCT.

Eficacitatea consecventă în favoarea Yescarta a fost în general observată în subgrupurile selectate, inclusiv răspunsul la terapia de primă linie, scorul IPI ajustat în funcție de vârstă de a doua linie, statusul de performanță ECOG, vârsta, statusul de limfom dublu expresor și subtipul de boală HGBL (vezi Figura 3). Dintre pacienții cu HGBL conform laboratorului central, Yescarta a demonstrat o îmbunătățire a EFS comparativ cu SOCT (HR: 0,285 [II 95%: 0,137; 0,594]). RRO a fost 81% (II 95%: 62,5%; 92,5%) și rata CR a fost 68% (II 95%: 48,6%; 83,3%) la pacienții tratați cu Yescarta

comparativ cu 42% (ÎI 95%: 23,4%; 63,1%) și respectiv 23% (ÎI 95%: 9,0%; 43,6%) în brațul SOCT. La pacienții cu HGBL, conform laboratorului central, HR SG pentru Yescarta comparativ cu SOCT a fost de 0,735 [ÎI 95%: 0,338; 1,600].

Tabelul 6. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea pentru ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Terapie de asistență standard N = 179
SFE^a		
Număr de evenimente (%)	108 (60)	144 (80)
Mediană, luni [ÎI 95%] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Raport de risc stratificat [ÎI 95%]	0,398 [0,308; 0,514]	
Valoare p log-rank stratificată	<0,0001	
RRO (%) [ÎI 95%]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Risc relativ [ÎI 95%]	5,31 [3,08; 8,90]	
Valoare p test CMH stratificată ^c	<0,0001	
Rată de răspuns complet (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Rată de răspuns parțial (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
RSG^d		
Număr de evenimente (%)	82 (46)	95 (53)
SG mediană, luni [ÎI 95%] ^b	NR (28,6; NE)	31,1 (17,1; NE)
Raport de risc stratificat [ÎI 95%]	0,726 (0,540; 0,977)	
Valoare p a testului log-rank stratificat ^{c,e}	0,0335	

ÎI, interval de încredere; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; SFE, supraviețuire fără evenimente; NE, nu s-a estimat; NR, nu s-a atins; RRO, rată de răspuns obiectiv; RSG, rată de supraviețuire globală

a. Conform evaluării centrale efectuate la momentul analizei EFS primare

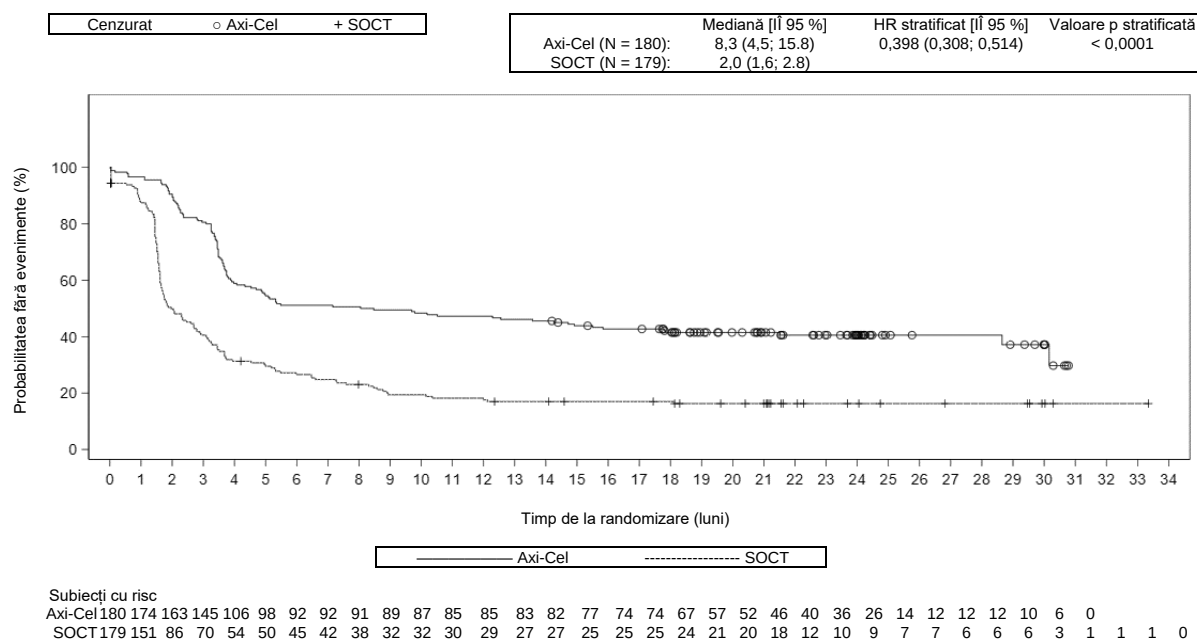
b. Metoda Kaplan-Meier

c. Valorile p sunt bilaterale. Testul log-rank stratificat sau testul CMH stratificat au fost ajustate în funcție de vârstă pentru răspunsul la terapia de primă linie (principal refractar versus recidivat ≤ 6 luni de la terapia de primă linie versus recidivat la > 6 și ≤ 12 luni de la terapia de primă linie) și indicele de prognostic internațional (IPI) ajustat în funcție de vârstă, de a doua linie, (0 - 1 versus 2 - 3)

d. Conform analizei efectuate la momentul analizei primare a SG (cinci ani de la înrolarea primului subiect)

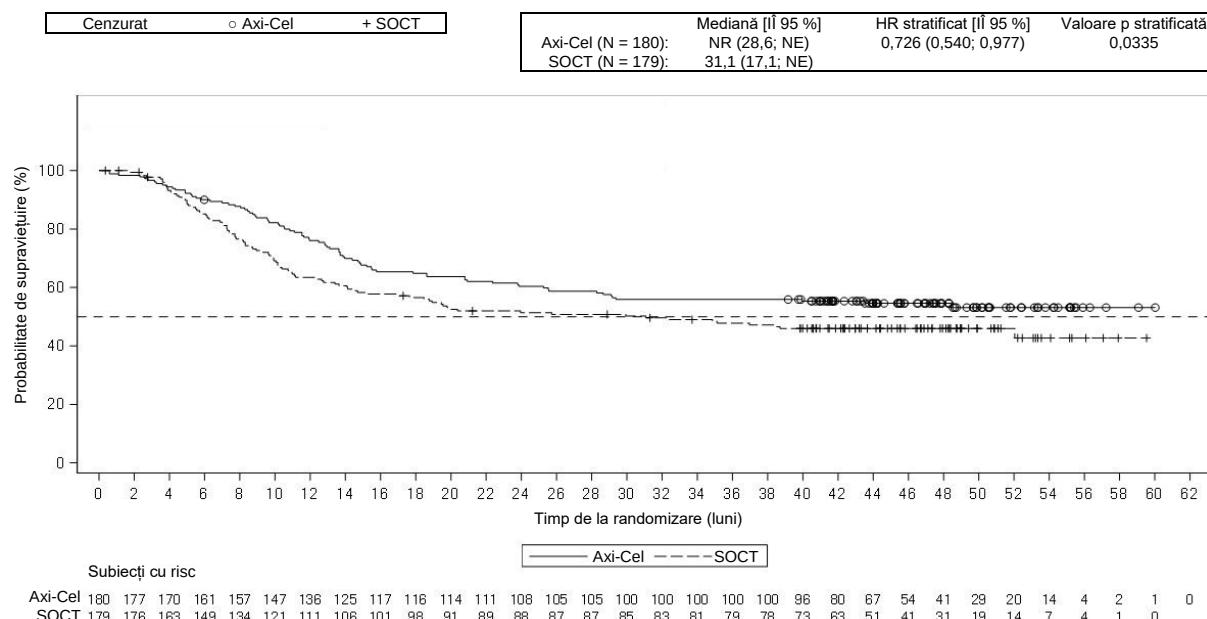
e. Valoarea p este comparată cu 0,0482, limita eficacității bilaterale (nivel de semnificație) pentru analiza SG primară

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



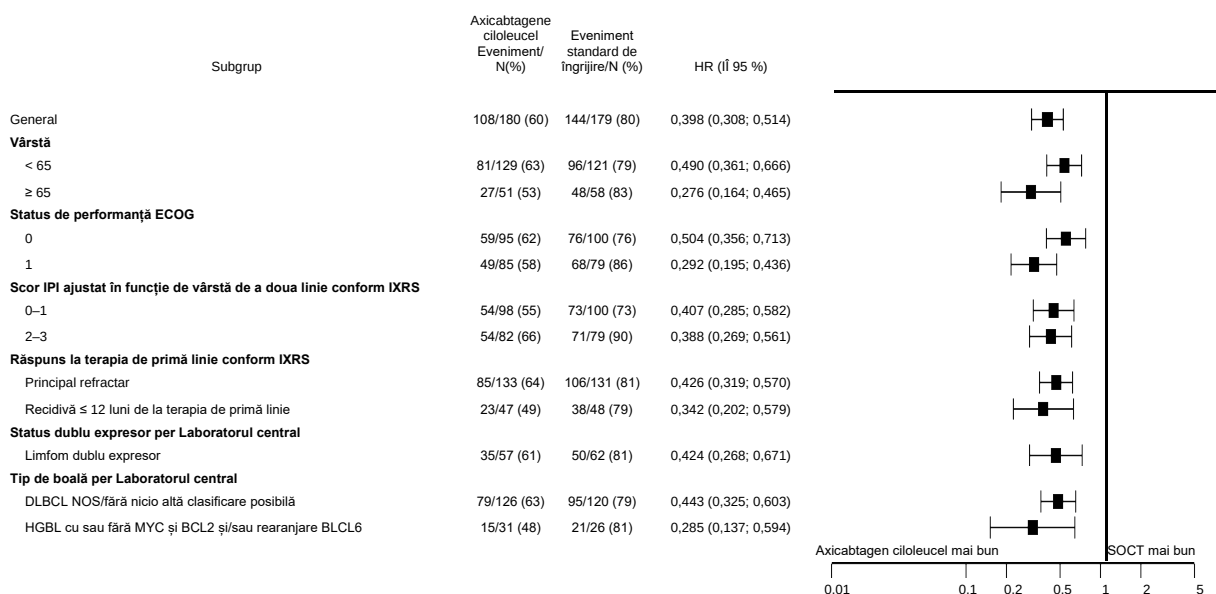
ÎI, interval de încredere; RR, raport de risc; SOCT, tratament conform standardului de îngrijire.

Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în ZUMA-7



ÎÎ, interval de încredere; RR, raport de risc; NE, nu se poate estima; SOCT, tratament conform standardului de îngrijire.
 Notă: Subiecții care nu au răspuns la SOCT ar putea primi tratament ulterior pentru limfom, inclusiv terapie cu celule T CAR anti-CD19, în afara cerințelor protocolului.

Figura 3. Curba Forest pentru supraviețuire fără evenimente în subgrupurile selectate din ZUMA-7



ÎÎ, interval de încredere; HR, raport de risc; IXRS, voce/sistem de răspuns web interactiv; SOCT, tratament conform standardului de îngrijire
 Notă: La momentul analizei EFS primare, tipul de boală conform laboratorului central a fost confirmat la 303 din 359 pacienți, iar pacienții rămași au fost clasificați de laboratorul central drept neconfirmat, lipsă sau altele.

Beneficiul Yescarta pentru SG este consecvent în toate subgrupurile relevante din punct de vedere clinic.

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

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

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

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

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

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

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

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

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg după regimul de chimioterapie pentru depleție limfocitară cu ciclofosamidă intravenoasă 500 mg/m² și fludarabină intravenoasă 30 mg/m², ambele administrate cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta. Toți pacienții au fost spitalizați pentru observare timp de minim 7 zile după perfuzia cu Yescarta. Administrarea și monitorizarea Yescarta este similară în ZUMA-1 și ZUMA-5.

S-a efectuat analiza principală când cel puțin 80 de pacienți cu FL înrolați consecutiv au fost monitorizați cel puțin timp de 12 luni de la evaluarea primului răspuns. Criteriul principal de evaluare a fost RRO. Criteriile secundare de evaluare au inclus rata RC, RRO și CR la pacienții cărora li s-au administrat 3 sau mai multe linii de tratament anterior, DR, RSG și SFP și incidența evenimentelor adverse. Trei din cei 122 de pacienți cu FL înrolați la momentul analizei principale nu au fost tratați, în special din cauză că erau neeligibili, prezentând RC anterior sau deces anterior tratamentului. S-a realizat o analiză de monitorizare de 24 luni când cel puțin 80 de pacienți cu FL prezentau o monitorizare minimă de 24 de luni după perfuzie.

În ceea ce privește analiza de monitorizare la 24 de luni, niciun alt pacient nu a fost supus operațiunii de leucafereză, și nici nu a fost tratat cu Yescarta. Nu a avut loc nicio eroare de fabricație. Durata mediană între leucafereză și eliberarea medicamentului a fost de 12 zile (interval: între 10 și 37 de zile), iar durata mediană între leucafereză și livrarea medicamentului a fost de 17 de zile (interval: între 13 și 72 de zile), iar între leucafereză și perfuzia cu Yescarta a fost de 27 de zile (interval: între 19 și 330 zile). Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. La momentul datei limită pentru efectuarea analizei principale erau înrolați 122 de pacienți cu FL. Din cei 75 de pacienți cu FL înrolați care au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, RRO a fost de 91%, iar rata RC a fost de 77%.

Analiza de monitorizare la 24 de luni a fost realizată pe 122 de pacienți cu FL înrolați, iar 119 dintre acești pacienți au fost tratați cu Yescarta. Dintre cei 122 de pacienți cu FL înrolați, 75 au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, rezultând o RRO de 91% și o rată a RC de 77%. Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 3,1 luni), DR mediană a fost de 38,6 luni, iar proporția subiecților cu răspuns care au avut în continuare un răspuns a fost de 62% în Luna 24. Douăzeci și nouă din 75 de pacienți cu FL care au primit 3 sau mai multe linii anterioare de tratament au obținut inițial RP, dintre care 19 au obținut ulterior RC. Analiza de subgrup a inclus RRO la pacienții care erau refractari (88%), cu un scor FLIPI ≥ 3 (94%), încărcătura tumorală mare (91%), progresia bolii în decurs de 24 de luni de la prima imunoterapie (89%) și tratament anterior cu inhibitor PI3K (90%). Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru pacienții cu FL cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament sunt rezumate în tabelul 8.

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

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

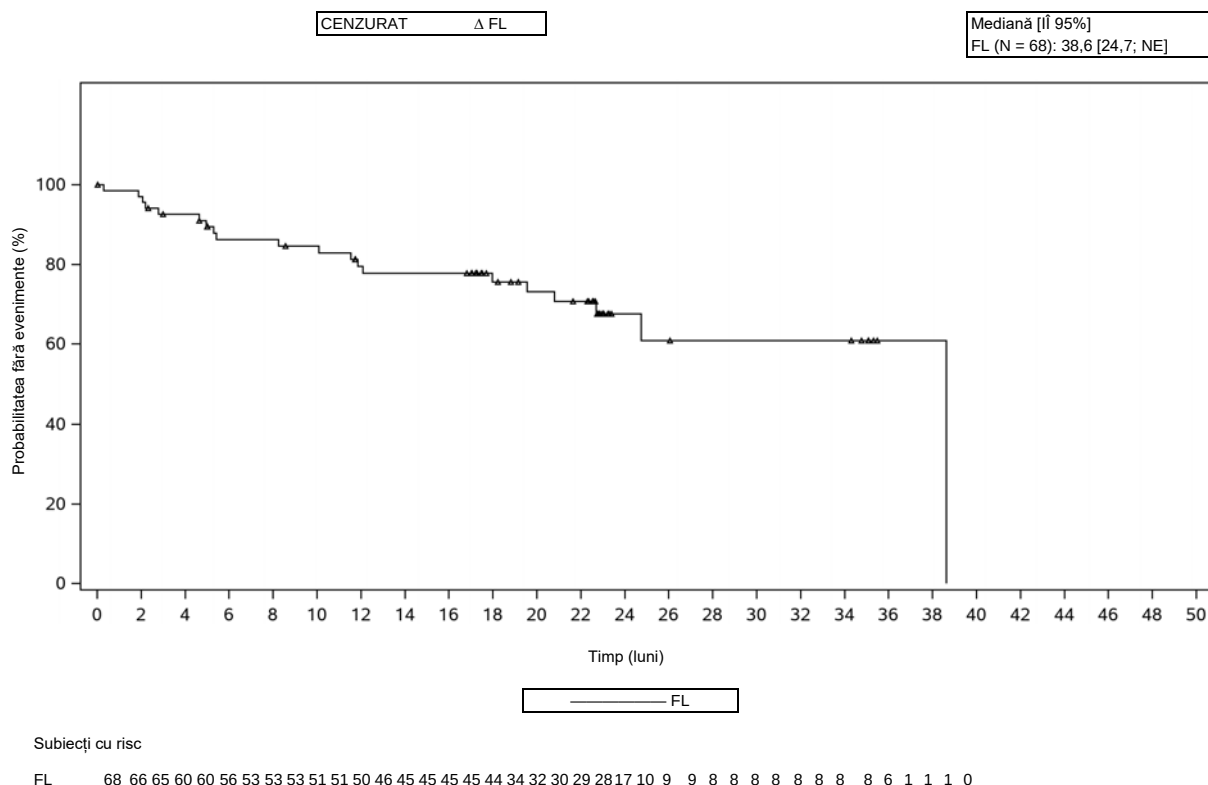
ÎI, interval de încredere; RC, răspuns complet; DR, durata răspunsului; IdT, intenție de tratament; NE, nu se poate estima; RRO, răspuns obiectiv; RP, răspuns parțial

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

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

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

Figura 4 DR Kaplan Meier în toate seturile cu leucafereză, pacienți cu răspuns obiectiv (pacienți cu FL cu 3 sau mai multe linii anterioare de tratament, analiza la 24 de luni, comisia de analiză independentă)



ÎI, interval de încredere; NE, nu se poate estima.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Cinetică celulară

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS10 (conține DMSO)
Clorură de sodiu
Albumină umană

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

Stabilitatea Yescarta după finalizarea decongelării este de maximum 3 ore la temperatura camerei (20 °C până la 25 °C). Cu toate acestea, perfuzia Yescarta trebuie administrată în interval de 30 minute de la finalizarea decongelării, iar durata totală de perfuzie nu trebuie să depășească 30 minute.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Yescarta trebuie păstrat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -150 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor autologe vii și viabile pentru administrarea la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Iradieră ar putea determina inactivarea medicamentului.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Yescarta trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

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

Prepararea înainte de administrare

- Verificați dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta Yescarta.
- Punga de perfuzie Yescarta nu trebuie să fie scoasă din caseta metalică în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- După ce se confirmă ID-ul pacientului, scoateți punga de perfuzie Yescarta din caseta metalică.
- Verificați dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei metalice corespund celor scrise pe eticheta de pe punga de perfuzie.
- Inspectați punga de perfuzie pentru eventuale deteriorări sau fisuri ale recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga de perfuzie este deteriorată, urmați instrucțiunile locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de proveniență umană (sau contactați imediat Kite).

Decongelare

- Puneți punga pentru perfuzie într-o altă pungă.
- Decongealați Yescarta la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Amestecați ușor conținutul pungii de perfuzie pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, continuați să amestecați conținutul pungii de perfuzie. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Yescarta nu trebuie spălat, răsturnat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzare. Decongelarea durează în jur de 3-5 minute.

- După decongelare, Yescarta este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de până la 3 ore. Cu toate acestea, perfuzia cu Yescarta trebuie să înceapă în decurs de 30 de minute după finalizarea decongelării.

Administrare

- Nu trebuie utilizat un filtru pentru depleție leucocitară.
- Înaintea perfuziei și pe durata perioadei de monitorizare trebuie să fie disponibile tocilizumab și echipament de urgență. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, trebuie să fie disponibile înainte de perfuzare măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.
- Yescarta este doar pentru utilizare autologă.
- Identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga perfuzie de Yescarta.
- Pentru administrarea Yescarta se recomandă accesul venos central.
- Tubulatura trebuie amorsată cu soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (sodiu 0,154 mmol per ml) înainte de perfuzare.
- Întregul conținut al pungii de perfuzie Yescarta trebuie perfuzat în decurs de 30 minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Agitați ușor conținutul pungii de perfuzie în timpul administrării perfuziei cu Yescarta, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular.
- După perfuzarea întregului conținut al pungii de perfuzie, punga de perfuzie și tubulatura trebuie clătite, la aceeași viteză de perfuzie, cu 10-30 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin amorsare inversă, pentru a vă asigura că se administrează întregul conținut de Yescarta.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Yescarta trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Yescarta (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor de materiale de origine umană.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 iulie 2023

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

• **Planul de management al riscurilor (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumab și calificarea centrului

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

- asigurând accesul imediat, în centru, la o doză de tocilizumab per pacient, anterior perfuzării Yescarta. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea anterioară a fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC.
- asigurându-se că profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratamentul pacientului au finalizat programul educațional.
- Ca parte a instruirii pentru calificarea centrului, asigurarea faptului că profesioniștii din domeniul sănătății cunosc necesitatea contactării DAPP pentru a obține recomandări privind colectarea și testarea probelor tumorale în urma dezvoltării unei tumori maligne secundare, cu origine la nivelul celulelor T.

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

Program educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

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

- facilitarea identificării SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea abordării terapeutice a SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave
- asigurarea monitorizării adecvate a SEC și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea furnizării tuturor informațiilor relevante pentru pacienți
- asigurarea faptului că reacțiile adverse sunt raportate în mod adecvat și precis
- asigurarea disponibilității, în cadrul centrului, a cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient înainte de inițierea tratamentului; În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea SEC
- informare privind riscul de apariție a tumorilor maligne secundare cu origine la nivelul limfocitelor T

Program educațional pentru pacient

Pentru a informa și pentru a le explica pacienților

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

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

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

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a evalua profilul de siguranță, inclusiv siguranța pe termen lung la pacienți cu afecțiuni maligne cu limfocite B tratați cu axicabtagen ciloleucel după punerea pe piață, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu bazat pe un registru	•Rapoarte de actualizare: Rapoarte de siguranță anuale și rapoarte intermediare la intervale de 5 ani •Raportul final al rezultatelor studiului: iunie 2043

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

O pungă pentru perfuzie.

Conținut: aproximativ 68 ml de dispersie celulară.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se iradia.

A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.

A NU se folosi un filtru pentru depleție leucocitară.

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid ≤ -150 °C.

A nu se recongela.

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

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:

ID pacient Kite:

ID suplimentar pacient:

Nume pacient:

Data nașterii pacientului:

SEC:

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ PENTRU PERFUZIE

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

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie perfuzabilă
axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)
Pentru utilizare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

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

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

O pungă pentru perfuzie.
Conținut: aproximativ 68 ml dispersie celulară.

6. ALTE INFORMAȚII

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Medicul dumneavoastră vă va da un card de atenționare pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale cardul de atenționare pentru pacient la consultații sau dacă mergeți la spital.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Yescarta și pentru ce se utilizează

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

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

Cum funcționează Yescarta

Globulele albe sunt prelevate din sângele dumneavoastră și sunt modificate genetic, astfel încât să poată ataca celulele canceroase din organism. Atunci când Yescarta este perfuzat în sângele dumneavoastră, globulele albe modificate vor distruge celulele canceroase.

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

Nu trebuie să vi se administreze Yescarta:

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

Atenționări și precauții

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

Pacienții tratați cu Yescarta pot dezvolta noi tipuri de cancer. Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat cancer, provenind de la celulele din sânge, după tratamentul cu Yescarta și cu medicamente similare. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă observați orice umflătură nouă la nivelul glandelor (ganglionilor limfatici) sau modificări la nivelul pielii, de exemplu erupții sau noduli noi.

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

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

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Yescarta. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă acorde o îngrijire specială în timpul tratamentului cu Yescarta.

Teste și controale

Înainte de a vă administra Yescarta, medicul dumneavoastră va:

- Verifica plămânii, inima, rinichii și tensiunea dumneavoastră arterială.
- Controla dacă sunt prezente semne de infecție sau inflamație; și va decide dacă aveți nevoie de tratament înainte de a vi se administra Yescarta.
- Verifica agravarea cancerului dumneavoastră.
- Controla dacă sunt prezente semne de boală grefă contra gazdă, care poate apărea după un transplant. Acest lucru se întâmplă atunci când celulele transplantate vă atacă organismul, provocând simptome precum erupții pe piele, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- Verifica sângele dumneavoastră pentru a determina concentrația de acid uric și pentru a vedea cât de multe celule canceroase există în sângele dumneavoastră. Acest lucru va arăta dacă există posibilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați o afecțiune numită *sindrom de liză tumorală*. Este posibil să vi se administreze medicamente pentru a preveni această afecțiune.
- Verifica dacă există o infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu HIV.
- Verifica dacă vi s-a efectuat o vaccinare în ultimele 6 săptămâni sau sunteți programat să vi se efectueze o vaccinare în următoarele luni.
- Verifica dacă ați utilizat anterior un tratament care se atașează la proteina numită CD19.

În unele cazuri, s-ar putea să nu puteți continua tratamentul planificat cu Yescarta. Dacă perfuzia cu Yescarta este amânată cu mai mult de 2 săptămâni după ce vi s-a administrat chimioterapia pentru depleție limfocitară, este posibil să fie necesar să vi se administreze mai multă chimioterapie (vezi și pct. 3, Cum este administrat Yescarta).

După ce vi s-a administrat Yescarta:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau solicitați ajutor de urgență imediat dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Frisoane, oboseală extremă, slăbiciune, amețală, dureri de cap, tuse, dificultăți de respirație sau ritm rapid al bătăilor inimii, care pot fi simptomele unei afecțiuni cunoscute sub numele de sindrom de eliberare de citokine. Măsurați-vă temperatura de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după tratamentul cu Yescarta. Dacă temperatura dumneavoastră este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Convulsii, tremurat, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, pierderea conștienței sau un nivel de vigilență scăzut, confuzie și dezorientare, pierderea echilibrului sau a coordonării
- Febră (de exemplu, temperatură peste 38 °C), care poate fi un simptom de infecție.
- Oboseală extremă, slăbiciune și dificultăți la respirație, care pot fi simptomele unei lipse de eritrocite.
- Sângerare sau învinețire ușoară, care pot fi simptomele unor niveluri scăzute de trombocite din sânge.
- Vedere încețoșată, pierdere a vederii sau vedere dublă, dificultăți de vorbire, slăbiciune sau lipsă de siguranță la nivelul unui braț sau picior, modificare a mersului sau probleme de echilibru, modificări de personalitate, modificări de gândire, de memorie și de orientare care duc la confuzie. Toate acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni cerebrale grave și potențial letală, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Aceste simptome pot debuta la câteva luni după încheierea tratamentului și, de obicei, se dezvoltă lent și treptat, în decurs de câteva săptămâni sau luni. Este important ca și rudele sau persoanele care au grijă de dumneavoastră să cunoască aceste simptome, deoarece pot observa simptome pe care dumneavoastră nu le conștientizați.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

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

Este posibil să vi se ceară să vă înscrieți într-un registru pentru o durată de cel puțin 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Yescarta.

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

Copii și adolescenți

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

Yescarta împreună cu alte medicamente

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

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

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

- În intervalul de 6 săptămâni care precede administrarea ciclului scurt de chimioterapie (numită chimioterapie pentru depleție limfocitară) pentru a pregăti organismul dumneavoastră pentru celulele Yescarta.

- În timpul tratamentului cu Yescarta.
- După tratament, în timp ce sistemul imunitar se reface.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este necesar să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

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

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se pot simți obosite, amețite sau pot să experimenteze tremurat după administrarea medicamentului Yescarta. Prin urmare, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje grele timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până când medicul dumneavoastră vă transmite că v-ați recuperat complet.

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

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

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

3. Cum se administrează Yescarta

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

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

Alte medicamente care vi se vor administra înainte de tratamentul cu Yescarta

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

- Paracetamol.
- Un antihistaminic cum este difenhidramina.

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

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

Cum se administrează Yescarta

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

- Yescarta se administrează sub formă de doză unică.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra o singură perfuzie cu Yescarta prin intermediul unui cateter introdus în vena dumneavoastră (perfuzie intravenoasă), timp de aproximativ 30 de minute.
- Yescarta este versiunea modificată genetic a leucocitelor din sângele dumneavoastră. Profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de tratament va lua, prin urmare, măsurile de precauție adecvate (purtând mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase și va respecta ghidurile locale privind manipularea deșeurilor de material de origine umană pentru a curăța sau elimina orice material care a intrat în contact cu acestea.

Trebuie să vi se administreze perfuzia cu Yescarta într-un centru de tratament autorizat și să fiți externat numai după ce medicul dumneavoastră consideră că puteți pleca acasă în siguranță. Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge pentru verificarea efectelor secundare.

După administrarea Yescarta

- Trebuie să rămâneți în apropierea unui spital, așa cum ați discutat cu medicul dumneavoastră, timp de cel puțin 4 săptămâni după ce vi s-a administrat Yescarta. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să reveniți zilnic la spital, timp de cel puțin 7 zile și va lua în considerare posibilitatea ca dumneavoastră să rămâneți internat în primele 7 zile după perfuzie. Acest lucru este necesar pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și să vă poată ajuta dacă aveți orice reacție adversă.

Dacă omiteți o programare

Contactați medicul sau centrul de tratament calificat cât mai curând pentru a face altă programare.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Yescarta poate provoca reacții adverse ale sistemului imunitar sau ale sistemului nervos. De asemenea, Yescarta poate crește riscul de a dezvolta o infecție. Aceste reacții adverse pot fi grave sau vă pot pune viața în pericol și pot cauza decesul.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse după administrarea Yescarta, întrucât este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Febră, frisoane, tensiune arterială mică, care poate provoca simptome cum sunt amețală sau senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii (aritmie), valori scăzute ale oxigenului în sânge, care pot duce la senzație de lipsă de aer sau dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave, numite sindrom de eliberare de citokine.
- Pierdere a conștienței sau nivel scăzut de conștiență, confuzie sau gândire dezorganizată, pierdere de memorie, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, dificultăți în înțelegerea vorbirii din cauza afectării funcției cerebrale (encefalopatie). Alte semne includ tremurat involuntar (tremor), stare de confuzie cu instalare bruscă însoțită de agitație, dezorientare, halucinații sau iritabilitate (delir), lipsă de energie sau de forță, slăbiciune musculară, dificultăți de deplasare (disfuncție motorie).

- Senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături, care pot fi semne de infecție (inclusiv de origine bacteriană sau virală). Infecțiile pot fi cauzate de numărul anormal de scăzut de leucocite sau de valorile scăzute ale anticorpilor denumiți „imunoglobuline” în sânge, care ajută la combaterea infecțiilor.

Alte reacții adverse grave care necesită asistență medicală imediată sunt:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Crize convulsive (convulsii, inclusiv convulsii care pot fi prelungite și pot pune viața în pericol).
- Oprirea bruscă și neașteptată a inimii (stop cardiac) sau insuficiență cardiacă.
- Cheaguri de sânge: simptomele pot include durere la nivelul pieptului sau în partea superioară a spatelui, dificultăți la respirație, tuse cu sânge sau durere sub formă de crampe, umflare la nivelul unui singur membru inferior, piele caldă și închisă la culoare în jurul zonei dureroase.
- Incapacitate de a respira singur (insuficiență respiratorie).
- Insuficiență renală, care determină corpul dumneavoastră să rețină lichid.
- Acumulare de lichid în țesuturi (edem pulmonar), ceea ce poate duce la dificultăți la respirație.

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

- O stare de inflamație sistemică severă, ale cărei simptome pot include febră, erupție trecătoare pe piele, și mărire a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici.
- Funcționarea necorespunzătoare a cel puțin 2 organe (de exemplu, ficat, plămâni și rinichi) care necesită tratament medical și/sau proceduri pentru restabilirea funcției normale a organului.

Alte reacții adverse posibile

Următoarele alte reacții adverse au fost raportate cu Yescarta.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului de eritrocite (celule care transportă oxigen): simptomele pot include oboseală extremă cu scăderea energiei.
- Număr scăzut de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie): simptomele pot include sângerare excesivă sau prelungită (hemoragie) sau apariția de vânătăi.
- Valori mici de sodiu sau fosfat, observate la analizele de sânge.
- Valori mari de acid uric sau zahăr (glucoză) observate la analizele de sânge.
- Scădere a poftei de mâncare.
- Dificultăți de somn.
- Durere de cap.
- Amețeală.
- Bătăi rapide ale inimii.
- Bătăi neregulate ale inimii (aritmie).
- Tensiune arterială mică.
- Tensiune arterială mare.
- Tuse.
- Greață, constipație, diaree, dureri abdominale, vărsături.
- Valori mari ale enzimelor hepatice, observate la analizele de sânge.
- Erupții trecătoare pe piele sau probleme la nivelul pielii.
- Durere musculară și articulară, durere de spate.
- Acumulare de lichid în țesuturi (edem), ceea ce poate duce la umflare, creștere în greutate și volum redus de urină.
- Oboseală extremă.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Infecție fungică.
- Afectare a capacității sângelui de a se coagula (coagulopatie): simptomele pot include sângerare excesivă sau prelungită (hemoragie) sau apariția de vânătăi.
- Hipersensibilitate: simptome precum erupție trecătoare pe piele, urticarie, mâncărimi, umflare și anafilaxie.

- Valori mici de albumină, potasiu sau calciu observate la analizele de sânge.
- Deshidratare.
- Pierdere în greutate.
- Anxietate.
- Tulburări de dispoziție.
- Pierdere a controlului asupra mișcărilor corpului.
- Slăbiciune sau incapacitate de a mișca o parte a corpului, îngreunând desfășurarea activităților zilnice, cum sunt mâncatul sau îmbrăcatul.
- Pierderea mobilității la nivelul mușchilor feței.
- Durere la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- Spasme musculare.
- Modificări ale vederii, care pot provoca dificultăți de vedere (tulburări de vedere).
- Valori mici de oxigen în sânge.
- Lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Senzație de lipsă de aer, dificultăți la respirație.
- Inflamație la nivelul nasului.
- Gură uscată, dificultăți la înghițire.
- Valori mari ale bilirubinei, observate la analizele de sânge.
- Reacții legate de perfuzie: simptome precum amețeală sau leșin, înroșire la nivelul feței și gâtului, erupții trecătoare pe piele, mâncărime, febră, dificultăți la respirație sau vărsături, durere abdominală și diaree.
- Durere.

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

- Paralizie la nivelul tuturor celor patru membre.
- Umflare a măduvei spinării, ceea ce poate provoca paralizia parțială sau totală a membrelor și a toracelui.
- Dificultăți de înțelegere a numerelor.
- Slăbiciune la nivelul picioarelor și brațelor.
- Distrugerea țesutului muscular, care duce la eliberarea de fibre musculare în sânge.
- Un nou tip de cancer, provenind de la un tip de globule albe numite limfocite T (tumori maligne secundare cu origine la nivelul limfocitelor T).

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Yescarta

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului sau punga pentru perfuzie, după „EXP”.

Se păstrează congelat în faza de vapori a azotului lichid $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ până la decongelare pentru utilizare. A nu se recongela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yescarta

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

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Yescarta și conținutul ambalajului

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Yescarta trebuie transportat în cadrul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

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

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

Prepararea înainte de administrare

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

Decongelare

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

Administrare

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

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

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană, care pot include spălarea pielii contaminate, îndepărtarea hainelor contaminate. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Yescarta trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Yescarta (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor de materiale de origine umană.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Luând în considerare raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru axicabtagen ciloleucel, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind hemoragia provenite din studiile clinice, literatura de specialitate, raportările spontane, inclusiv în unele cazuri o strânsă relație de cauzalitate temporală, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între axicabtagen ciloleucel și hemoragie reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament, pentru medicamentele care conțin axicabtagen ciloleucel, trebuie modificate corespunzător.

Având în vedere datele disponibile privind tumorile maligne secundare cu origine mieloidă provenite din studiile clinice, literatura de specialitate, din studiile pe bază de registre, raportările spontane, inclusiv o proporție ridicată de cazuri cu evoluție letală, PRAC consideră că în informațiile referitoare la medicament, pentru medicamentele care conțin axicabtagen ciloleucel, trebuie inclusă o atenționare privind tumorile maligne secundare cu origine mieloidă.

Având în vedere datele disponibile privind tumorile maligne secundare cu origine la nivelul limfocitelor T provenite din raportările spontane, PRAC a concluzionat că frecvența reflectată în informațiile referitoare la medicament, trebuie modificată pentru medicamentele care conțin axicabtagen ciloleucel.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru axicabtagen ciloleucel, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin axicabtagen ciloleucel este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.