

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Yescarta (axicabtagen-ciloleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret produkt indeholdende T-celler, der er transduceret *ex vivo* med en retroviral vektor, der udtrykker en anti-CD19 kimær antigen-receptor (CAR) bestående af et murint anti-CD19 variabelt enkeltkædet fragment (ScFv) forbundet med et CD28 kostimulerende domæne og et CD3-zeta signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifikke infusionspose med Yescarta indeholder axicabtagen-ciloleucel i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificeret for at angive en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler). Lægemidlet er samlet i en infusionspose indeholdende en celledispersion til infusion af en maldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (interval: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med maksimalt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positive levedygtige T-celler i en opløsning med kryopræservingmiddel.

Hver infusionspose indeholder cirka 68 ml dispersion til infusion.

Hjælpestoffer med kendt virkning:

Hver infusionspose med Yescarta indeholder 300 mg natrium og 3,4 ml dimethylsulfoxid (DMSO). Yescarta kan indeholde rester af gentamicin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En klar til uigennemsigtig, hvid til rød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Yescarta er indiceret til behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og *high-grade* B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af, eller er refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi.

Yescarta er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært (r/r) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Yescarta er indiceret til behandling af voksne patienter med r/r follikulært lymfom (FL) efter tre eller flere andre systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Yescarta skal administreres på et kvalificeret behandlingssted af en læge med erfaring inden for behandlingen af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med lægemidlet.

I tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS)) skal der være mindst 1 dosis tocilizumab og nødstyr til rådighed inden infusion. Det kvalificerede behandlingssted skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Dosering

Yescarta er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, der indeholder en dispersion til infusion af CAR-positive levedygtige T-celler i en infusionspose. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (inden for et interval på $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Tilgængeligheden af Yescarta skal bekræftes inden start af det lymfocytdepleterende behandlingsregime (dvs. datoen for produktets tilgængelighed til forsendelse).

Forbehandling (lymfocytdepleterende kemoterapi)

- Et lymfocytdepleterende kemoterapiregime, bestående af intravenøst cyclophosphamid 500 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 , som skal administreres inden infusion af Yescarta. De anbefalede dage er på 5., 4. og 3. dagen inden infusion af Yescarta.

Præmedicinering

- Det anbefales, at præmedicinering med paracetamol 500-1 000 mg administreres oralt, og at diphenhydramin 12,5 til 25 mg administreres intravenøst eller oralt, eller tilsvarende lægemidler administreres cirka 1 time inden infusion med Yescarta, for at reducere risikoen for en infusionsreaktion.
- Profylaktisk anvendelse af systemiske kortikosteroider anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Monitorering

- Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 7 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, neurologiske bivirkninger og andre toksiciteter. Læger kan overveje hospitalsindlæggelse i de første 7 dage eller ved de første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser.
- Efter de første 7 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienterne skal forblive nær en kvalificeret klinik i mindst 4 uger efter infusion.

Særlige populationer

Patienter, som har infektion med human immundefekt virus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV)

Der foreligger begrænset klinisk erfaring hos patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen ≥ 65 år.

Pædiatrisk population

Yescartas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Yescarta skal administreres via intravenøs infusion.

Yescarta må ikke udsættes for stråling. Der må ikke anvendes et lymfocytdepleterende filter.

Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på Yescarta-infusionsposen og -kassetten.

Administration

- Der må ikke anvendes et lymfocytdepleterende filter.
- Tocilizumab og nødudstyr skal være til rådighed inden infusion og under monitoreringsperioden. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion
- Yescarta er udelukkende til autolog anvendelse. Det skal kontrolleres, at patientens identitet matcher patientidentifikationerne på infusionsposen med Yescarta.
- Når slangen er skyllet, skal hele indholdet af infusionsposen med Yescarta infunderes inden for 30 minutter enten via almindeligt drop eller ved brug af en peristaltisk pumpe.

For udførlige instruktioner om klargøring, administration og foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Yescarta, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for gentamicin (en mulig sporrest).

Kontraindikationer for lymfocytdepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarhed for lægemidler vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal overholdes. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter lægemidlets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Yescarta er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Inden infusion skal patientens identitet matche patientidentifikationerne på Yescarta-infusionsposen og -kassetten. Yescarta må ikke administreres,

hvis oplysningerne på den patientspecifikke infusionspose og kassetteetiket ikke stemmer overens med patientens identitet.

Generelt

Advarsler og forsigtighedsregler for lymfocytdepleterende kemoterapi skal tages i betragtning.

Årsager til forsinkelse af behandling

På grund af de risici, der er forbundet med behandling med Yescarta, skal infusion udsættes, hvis en patient har en af følgende tilstande:

- Vedvarende alvorlige bivirkninger (især lungereaktioner, hjertereaktioner eller hypotension), inklusive fra tidligere kemoterapibehandlinger.
- Aktiv ukontrolleret infektion.
- Aktiv graft-versus-host disease (GvHD).

I nogle tilfælde kan behandlingen udsættes til efter administration af det lymfocytdepleterende kemoterapiregime. Hvis infusionen udsættes i mere end 2 uger, efter at patienten har fået lymfocytdepleterende kemoterapi, skal lymfocytdepleterende kemoterapi administreres igen (se pkt. 4.2).

Monitorering efter infusion

Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 7 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger kan overveje hospitalsindlæggelse i de første 7 dage eller ved de første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser. Efter de første 7 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.

Patienterne skal blive i nærheden af et kvalificeret behandlingssted i mindst 4 uger efter infusionen og søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af tegn eller symptomer på CRS eller neurologiske bivirkninger. Vitale parametre og organfunktion skal monitoreres afhængigt af reaktionens sværhedsgrad.

Overførsel af et smitstof

Selvom Yescarta testes for sterilitet og mykoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Yescarta, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektion efter behandlingen og i givet fald yde passende behandling.

Serologisk test

Screening for HBV, HCV og hiv skal foretages inden indsamling af celler til fremstilling af Yescarta (se pkt. 4.2).

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Yescarta må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Samtidig sygdom

Patienter med aktiv sygdom i centralnervesystemet (CNS) eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion er sandsynligvis mere følsomme over for konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og disse patienter kræver særlig opmærksomhed.

Primært CNS-lymfom

Der er ingen erfaringer med Yescarta til patienter med primært CNS-lymfom. Benefit/risk-forholdet ved brug af Yescarta er derfor ikke klarlagt hos denne population.

Cytokin release syndrom

Næsten alle patienter oplevede en vis grad af CRS. Alvorlig CRS, herunder livstruende og dødelige reaktioner, blev observeret til at være meget almindeligt med Yescarta med start 1 til 12 dage i ZUMA-1 og ZUMA-7 og 1 til 11 dage i ZUMA-5 efter infusion (se pkt. 4.8). Diagnosticering af CRS kræver udelukkelse af andre årsager til systemisk inflammatorisk respons, herunder infektion.

Behandling af cytokinfrigivelsessyndrom forbundet med Yescarta

Der skal være mindst 1 dosis pr. patient tocilizumab, en interleukin-6 (IL 6) receptorhæmmer til stede, som skal være tilgængelig for administration inden infusion af Yescarta. Det kvalificerede behandlingssted skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i det Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Behandlingen af patienter skal udføres baseret på patientens kliniske tilstand og i henhold til gældende lokale institutionelle og/eller nationale eller europæiske/internationale kliniske retningslinjer. Læger rådes til at udøve klinisk dømmekraft i overensstemmelse med disse standarder.

Yescarta må ikke administreres til patienter med aktive infektioner eller inflammatorisk sygdom, før disse tilstande er ophørt.

CRS vides at være forbundet med organsvigt (f.eks. lever, nyrer, hjerte og lunger). Endvidere kan forværring af tilgrundliggende organpatologier forekomme i forbindelse med CRS. Patienter med signifikant kardiell dysfunktion skal behandles med standarder for kritisk behandling, og foranstaltninger som f.eks. ekkokardiografi skal overvejes.

Evaluerings for hæmofagocytisk lymfohistiocytose/makrofag aktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal overvejes hos patienter med alvorlig CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling. HLH/MAS skal behandles i henhold til lokale institutionelle og/eller nationale eller europæiske/internationale kliniske retningslinjer.

Yescarta fortsætter med at ekspandere og vedvare efter administration af tocilizumab og kortikosteroider. Antagonister for tumornekrosefaktor (TNF) anbefales ikke til behandling af CRS forbundet med Yescarta.

Neurologiske bivirkninger

Alvorlige neurologiske bivirkninger, også kaldet immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetsyndrom (ICANS), er blevet observeret til at være meget almindelige hos patienter behandlet med Yescarta, og disse kan være livstruende eller dødelige. Mediantiden til indtræden var 6 dage (interval: 1 til 133 dage) i ZUMA-1 og ZUMA-7, og 7 dage (interval: 1 til 177 dage) i ZUMA-5 efter infusion af Yescarta (se pkt. 4.8). Patienter med en anamnese med sygdom i centralnervesystemet, såsom krampeanfald eller cerebrovaskulær iskæmi, kan have øget risiko. Dødelige og alvorlige tilfælde af hjerneødem er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Yescarta.

Behandlingen af patienter skal udføres baseret på patientens kliniske tilstand og i henhold til gældende lokale institutionelle og/eller nationale eller europæiske/internationale kliniske retningslinjer. Læger rådes til at udøve klinisk dømmekraft i overensstemmelse med disse standarder.

Infektioner og febril neutropeni

Alvorlige infektioner er blevet observeret til at være meget almindelige med Yescarta (se pkt. 4.8). Livstruende og dødelige opportunistiske infektioner, herunder disseminerede svampeinfektioner, er blevet rapporteret hos immunsupprimerede patienter.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion før, under og efter infusion af Yescarta og behandles derefter. Profylaktiske antimikrobielle lægemidler skal administreres i henhold til institutionens standard retningslinjer.

Febril neutropeni er blevet observeret hos patienter efter infusion med Yescarta (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidigt med CRS. I tilfælde af febril neutropeni skal infektion overvejes, og behandles med bredspektret antibiotika, væsker og anden understøttende behandling efter medicinsk behov.

Viral reaktivering

Reaktivering af HBV, der i visse tilfælde kan medføre fulminant hepatitis, leversvigt og død, kan forekomme hos patienter behandlet med lægemidler, der er rettet mod B-celler.

Der er rapporteret om reaktivering af John Cunningham (JC)-virus, der førte til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hos patienter, som er behandlet med Yescarta, og som også tidligere har fået behandling med andre immunsuppressiva. Der er rapporteret om tilfælde med fatalt udfald. Muligheden for PML bør overvejes hos immunsupprimerede patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer, og der bør foretages passende diagnostiske vurderinger.

Der er rapporteret andre livstruende og dødelige tilfælde af viral reaktivering med HHV-6.

Vedvarende cytopenier

Patienter kan udvise cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Yescarta og skal behandles i henhold til standard retningslinjer. Vedvarende cytopenier af grad 3 eller højere efter infusion af Yescarta forekom meget almindeligt og inkluderede trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Patientens blodtal skal monitoreres efter infusion af Yescarta.

Hypogammaglobulinæmi

B-celle aplasi, som forårsager hypogammaglobulinæmi, kan forekomme hos patienter, som modtager behandling med Yescarta. Hypogammaglobulinæmi er meget almindeligt observeret hos patienter behandlet med Yescarta (se pkt. 4.8). Hypogammaglobulinæmi prædisponerer patienter for infektioner. Immunglobulinniveauer efter behandling med Yescarta bør monitoreres og behandles ved at følge infektionsforholdsregler, anvende antibiotikum-profylakse og immunglobulinsubstitution i tilfælde af tilbagevendende infektioner og skal foretages i henhold til standard retningslinjer.

Overfølsomhedsreaktioner

Allergiske reaktioner kan forekomme ved infusion af Yescarta. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner inkluderer anafylaksi, som kan skyldes DMSO eller residuel gentamicin i Yescarta.

Sekundære maligniteter, herunder af T-celleoprindelse og myeloid oprindelse

Patienter i behandling med Yescarta kan udvikle sekundære maligniteter. Der er indberettet T-cellemaligniteter efter behandling af hæmatologiske maligniteter med en BCMA- eller CD19-måltrettet CAR-T-celleterapi, herunder Yescarta. Der er indberettet T-cellemaligniteter, herunder CAR-positive maligniteter, inden for få uger og op til flere år efter administration af en CD19- eller BCMA-måltrettet CAR-T-celleterapi. Der har været dødelige udfald. Hvis der opstår en sekundær malignitet af T-celleoprindelse, skal virksomheden kontaktes for at få instruktioner i hvilke patientprøver, der skal indsamles til testning.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi, herunder tilfælde med dødelige udfald, er opstået hos patienter efter behandling med Yescarta.

Patienterne skal monitoreres hele livet for sekundære maligniteter.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, er lejlighedsvist blevet observeret. For at mindske risikoen for TLS skal patienter med forhøjet urinsyre eller høj tumorbyrde gives allopurinol eller en alternativ profylakse, inden infusion af Yescarta. Tegn og symptomer på TLS skal monitoreres, og bivirkninger behandles i overensstemmelse med standard retningslinjer.

CD19-negativ sygdom

Der er begrænset erfaring med Yescarta hos patienter, der er eksponeret for tidligere CD19-rettet behandling. Yescarta anbefales ikke, hvis patienten har recidiv af CD19-negativ sygdom efter tidligere anti-CD19-behandling.

Der foreligger begrænsede data om CD19-negative patienter behandlet med Yescarta, og det er muligt, at CD19-negative patienter kan have mindre fordel sammenlignet med CD19-positive patienter. Patienter med CD19-negativstatus efter immunhistokemi kan stadig udtrykke CD19 og har vist at drage fordel af behandling med Yescarta. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af CD19-negative patienter med Yescarta skal overvejes.

Langtidsopfølgning

Det forventes, at patienter tilmeldes et register for at opnå en bedre forståelse for den langsigtede sikkerhed og virkning af Yescarta.

Hjælpestoffer (natrium)

Dette lægemiddel indeholder 300 mg natrium pr. infusionspose, svarende til 15 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Yescarta.

Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider kan forstyrre aktiviteten af Yescarta. Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusion (se pkt. 4.2).

Administration af kortikosteroider iht. retningslinjerne for behandling af toksicitet påvirker ikke udvidelsen og vedholdenheden af CAR T-celler.

Levende vacciner

Sikkerheden af immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med Yescarta er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst 6 uger før starten af lymfocytedepleterende kemoterapi, under behandling med Yescarta og indtil immunologisk bedring efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus hos fertile kvinder skal bekræftes inden start af behandling med Yescarta.

Se ordinationsoplysningerne for lymfocytdepleterende kemoterapi for information om behovet for effektiv prævention hos patienter, som modtager den lymfocytdepleterende kemoterapi.

Der foreligger ikke tilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende varigheden af prævention efter behandling med Yescarta.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende anvendelse af Yescarta til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg for reproduktions- og udviklingstoksicitet med Yescarta med henblik på at vurdere, om det kan forårsage fosterskade, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3)

Det vides ikke, om Yescarta kan overføres til fosteret. Baseret på virkningsmekanismen kan de transducerede celler, hvis de krydser placenta, forårsage fostertoksicitet, inklusive B-celle lymfopeni. Yescarta anbefales derfor ikke til gravide kvinder, eller til fertile kvinder, som ikke anvender prævention. Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret. Graviditet efter behandling med Yescarta skal diskuteres med den behandlende læge.

Det skal overvejes at vurdere immunglobulinniveauer og B-celler hos nyfødte af kvinder behandlet med Yescarta.

Amning

Det er ukendt, om Yescarta udskilles i human mælk eller overføres til det ammede spædbarn. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Kvinder, som ammer, skal underrettes om den potentielle risiko for børn, som ammes. Der skal træffes en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandling med Yescarta skal afbrydes/undlades under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende effekten af Yescarta på fertilitet. Effekten på fertilitet hos hun- og handyr er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Yescarta påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af muligheden for neurologiske bivirkninger, inklusive ændret mentaltilstand eller krampeanfald, skal patienterne undgå at føre motorkøretøj eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner mindst 8 uger efter infusionen, eller indtil de neurologiske bivirkninger er gået væk.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette afsnit, er fra i alt 397 voksne patienter behandlet med Yescarta i tre pivotale, kliniske multicenterstudier (ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7) og erfaringer efter markedsføring. Bivirkninger er uønskede hændelser fra pivotale, kliniske studier og erfaringer efter markedsføring, der lægeligt er vurderet, at de med rimelighed kan tilskrives axicabtagen-ciloleucel.

Recidiveret eller refraktær DLBCL, PMBCL OG DLBCL transformeret fra follikulært lymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling

Sikkerhedsdata fra ZUMA-1 afspejler eksponering for Yescarta i et fase 1/2 studie, hvor 108 patienter modtog CAR-positive T-celler baseret på en anbefalet dosis, der var vægtbaseret. De data, der er beskrevet, er fra den 54-måneders opfølgingsanalyse, hvor den mediane faktiske varighed af opfølgning var 23,5 måneder (interval: 0,3 til 68,2 måneder).

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkninger var CRS (93 %), encefalopati (60 %) og infektioner (40 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 51 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) inkluderede encefalopati (22 %), uspecifiserede patogene infektioner (15 %), bakterielle infektioner (6 %), virale infektioner (6 %), febril neutropeni (5 %), og feber (5 %).

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger (≥ 5 %) af grad 3 eller højere inkluderede encefalopati (31 %), uspecifiserede patogene infektioner (19 %), CRS (11 %), bakteriel infektion (9 %), delirium (6 %), hypertension (6 %), hypotension (6 %), forøget transaminase (6 %) og viral infektion (6 %). De mest almindelige hæmatologiske bivirkninger af grad 3 eller højere inkluderede lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), neutropeni (94 %), anæmi (65 %) og trombocytopeni (56 %).

DLBCL og HGBL, der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførsel af, eller refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi

Sikkerhedsdata fra ZUMA-7 afspejler eksponering for Yescarta i et fase 3-studie, hvor 170 patienter modtog CAR-positive T-celler baseret på en anbefalet dosis, der var vægtbaseret. De data, der er beskrevet, er fra en analyse, hvor den mediane faktiske varighed af opfølgning var 23,2 måneder (interval: 1,5 til 41,3 måneder).

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkninger var CRS (92 %), encefalopati (49 %) og infektioner (45 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 54 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) inkluderede CRS (17 %), encefalopati (16 %), uspecifiserede patogene infektioner (8 %), feber (6 %) og virale infektioner (5 %).

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger (≥ 5 %) af grad 3 eller højere inkluderede encefalopati (19 %), uspecifiserede patogene infektioner (8 %), CRS (6 %) og bakteriel infektion (5 %). De mest almindelige hæmatologiske bivirkninger af grad 3 eller højere inkluderede lymfopeni (99 %), leukopeni (95 %), neutropeni (94 %), anæmi (41 %) og trombocytopeni (26 %).

Follikulært lymfom efter tre eller flere linjer systemisk terapi

Sikkerhedsdata fra ZUMA-5 afspejler eksponering for Yescarta i et fase 2-studie, hvor 119 patienter med recidiveret/refraktær FL modtog CAR-positive T-celler baseret i en anbefalet dosis, der var vægtbaseret. De data, der er beskrevet, er fra den 24-måneders opfølgningsanalyse, hvor den mediane faktiske varighed af opfølgning var 25,9 måneder (interval: 0,3 til 44,3 måneder).

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkninger var CRS (77 %), infektioner (59 %) og encefalopati (47 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 45 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 5 %) inkluderede encefalopati (16 %), uspecifiserede patogene infektioner (12 %), CRS (12 %) og bakterielle infektioner (5 %).

De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger af (≥ 5 %) grad 3 eller højere inkluderede encefalopati (14 %), uspecifiserede patogene infektioner (11 %), CRS (6 %) og bakterielle infektioner (5 %). De mest almindelige hæmatologiske bivirkninger af grad 3 eller højere inkluderede lymfopeni (99 %), leukopeni (94 %), neutropeni (92 %), trombocytopeni (34 %) og anæmi (33 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne beskrevet i dette afsnit blev set hos patienter eksponeret for Yescarta i ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) og ZUMA-7 (n = 170) og fra indberetninger efter markedsføringen. Reaktionen er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden

($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkningerne efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger identificeret med Yescarta

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Meget almindelig	Uspecificeret patogen infektion Viral infektion Bakteriel infektion
	Almindelig	Svampeinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)		
	Ikke almindelig	Sekundær malignitet af T-celleoprindelse
Blod og lymfesystem		
	Meget almindelig	Febril neutropeni [#] Neutropeni [#] Lymfopeni [#] Leukopeni [#] Anæmi [#] Trombocytopeni [#]
	Almindelig	Koagulopati ^a
Immunsystemet		
	Meget almindelig	Cytokin release syndrom Nedsat immunglobulin ^b
	Almindelig	Hypersensitivitet
	Ikke almindelig	Hæmofagocytisk Lymfohistiocytose [*]
Metabolisme og ernæring		
	Meget almindelig	Hyponatriæmi [#] Hypofosfatæmi [#] Hyperurikæmi ^{***} Hyperglykæmi [#] Nedsat appetit ^c
	Almindelig	Hypokaliæmi [#] Hypokalcæmi [#] Hypoalbuminæmi [#] Dehydrering ^d Vægttab
Psykiske forstyrrelser		
	Meget almindelig	Delirium ^e Søvnløshed
	Almindelig	Angst Emotionel forstyrrelse ^f
Nervesystemet		
	Meget almindelig	Encefalopati ^g Rysten ^h Hovedpine ⁱ Svimmelhed ^j
	Almindelig	Ataksi ^k Krampeanfald, herunder status epilepticus Hemiparese Ansigtsslammelse ^l Perifer neuropati ^m Myokloni

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
	Ikke almindelig	Quadriplegi Rygmarvsødem Myelitis Dyskalkuli
Øjne		
	Almindelig	Synsnedsættelse ⁿ
Hjerte		
	Meget almindelig	Takykardi ^o Arytmi ^p
	Almindelig	Hjertestop Hjertesvigt ^q
Vaskulære sygdomme		
	Meget almindelig	Hypotension ^r Hypertension
	Almindelig	Trombose ^s Hæmoragi ^t
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Meget almindelig	Hoste ^u
	Almindelig	Respirationssvigt ^v Hypoxi ^w Pleuraekssudat Lungeødem Dyspnø ^x Rinitis ^y
Mave-tarm-kanalen		
	Meget almindelig	Opkastning Diarré ^z Forstoppelse Mavesmerter ^{aa} Kvalme
	Almindelig	Dysfagi ^{***} Mundtørhed ^{bb}
Lever og galdeveje		
	Meget almindelig	Forhøjet transaminase ^{cc}
	Almindelig	Hyperbilirubinæmi ^{dd}
Hud og subkutane væv		
	Meget almindelig	Udslæt ^{ee}
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Meget almindelig	Motorisk dysfunktion ^{ff} Muskel-, knogle- og ledsmerter ^{gg}
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje		
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion ^{hh}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Meget almindelig	Feber ⁱⁱ Ødem ^{jj} Træthed ^{kk} Kulderystelser
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion Smerter
	Ikke almindelig	Funktionsforstyrrelser i flere organer

* Hæmofagocytisk lymfocytose er blevet rapporteret i forbindelse med CRS

** Hyperurikæmi blev identificeret fra en samlet analyse af 227 voksne patienter behandlet med Yescarta i ZUMA-1 og ZUMA-5

***Dysfagi er blevet rapporteret i forbindelse med neurologisk toksicitet og encefalopati

Hyppighed er baseret på laboratorieparameter grad 3 eller højere

- Koagulopati omfatter koagulopati, nedsat blodfibrinogen, forhøjet blodfibrinogen, dissemineret intravaskulær koagulation, hypofibrinogenæmi, øget international normalized ratio, nedsat protrombintid, forlænget protrombintid
- Nedsat immunoglobulin omfatter nedsat blodimmunoglobulin G, hypogammaglobulinæmi
- Nedsat appetit omfatter nedsat appetit, hypofagi
- Dehydrering omfatter dehydrering, hypovolæmi

- e. Delirium omfatter delirium, ophidselse, vrangforestilling, desorientering, hallucination, rastløshed
- f. Emotionel forstyrrelse omfatter impulsiv adfærd, mani, humørændring, depression, panikanfald
- g. Encefalopati omfatter encefalopati, agraphi, ændret bevidsthedstilstand, amnesi, afasi, afoni, apraksi, kognitiv svækkelse, sindsforvirring, nedsat bevidsthedsniveau, svækket opmærksomhed, dysartri, dysgrafi, dyskinesi, dyspraksi, hypersomni, immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), letargi, leukoencefalopati, bevidstløshed, hukommelsessvigt, mental svækkelse, ændringer i mentaltilstand, metabolisk encefalopati, neurotoksicitet, langsom tale, somnolens, talefejl, stupor, toksisk encefalopati
- h. Rysten omfatter rysten, hovedtitubation
- i. Hovedpine omfatter hovedpine, hovedubehag, spændingshovedpine
- j. Svimmelhed omfatter svimmelhed, postural vertigo, præsynkope, synkope, vertigo
- k. Ataksi omfatter ataksi, balanceforstyrrelse, gangforstyrrelse
- l. Ansigtsslammelse omfatter ansigtsslammelse, facialispærelse
- m. Perifer neuropati omfatter perifer neuropati, allodyn, cervikal radikulopati, hyperæstesi, hypoæstesi, lumbar radikulopati, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, peroneal nerverelammelse
- n. Synsnedsættelse omfatter nedsat syn, hemianopsi, sløret syn, nedsat synsstyrke
- o. Takykardi omfatter takykardi, sinustakykardi, postural ortostatisk takykardi-syndrom, sinustakykardi
- p. Arytmi omfatter arytmi, atrieflimren, atrieflagren, atrioventrikulært blok, bradykardi, højresidig grenblok, forlænget elektrokardiogram QT, ekstrasystoler, forøget hjerterytme, uregelmæssig hjerterytme, sinusbradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, ventrikulær arytmi, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi
- q. Hjertesvigt omfatter hjertesvigt, akut venstre ventrikelsvigt, nedsat ejektionsfraktion, stress kardiomyopati
- r. Hypotension omfatter hypotension, kapillært lækagesyndrom, diastolisk hypotension, hypoperfusion, ortostatisk hypotension
- s. Trombose omfatter trombose, aksillær venetrombose, brakiokefal venetrombose, dyb venetrombose, produktokklusion, emboli, vena jugularis trombose, perifer emboli, perifer iskæmi, lungeemboli, miltvenetrombose, trombose i device
- t. Hæmoragi omfatter alvorlig og potentielt fatale hæmorrhagiske hændelser såsom gastrointestinal blødning, lungeblødning og intrakraniell blødning
- u. Hoste omfatter hoste, produktiv hoste, øvre luftvej-hoste-syndrom
- v. Respirationssvigt omfatter Respirationssvigt, akut Respirationssvigt
- w. Hypoxi omfatter hypoxi, nedsat iltmætning
- x. Dyspnø omfatter dyspnø, belastningsdyspnø
- y. Rinitis omfatter allergisk rinitis, rinoré
- z. Diarré omfatter diarré, colitis, enteritis
- aa. Mavesmerter omfatter mavesmerter, mavegener, smerter i den nedre del af maven, smerter i den øvre del af maven, abdominalmhed, dyspepsi, epigastrisk smerte
- bb. Mundtørhed omfatter mundtørhed, tørre læber
- cc. Forhøjet transaminase omfatter forhøjet transaminase, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet leverenzym, forhøjet bilirubin i blodet
- dd. Hyperbilirubinæmi omfatter hyperbilirubinæmi, forhøjet blodbilirubin
- ee. Udslæt omfatter udslæt, udslæt på applikationsstedet, dermatitis, allergisk dermatitis, bulløs dermatitis, erytem, pruritus, erytematøst udslæt, makula udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, urticaria
- ff. Motorisk dysfunktion omfatter motorisk dysfunktion, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelstivhed, muskelspasmer, muskelspasticitet, muskeloverstrækning, muskelspænding, muskelsitren, muskelsvaghed
- gg. Muskel-, knogle- og ledsmerter omfatter muskel-, knogle- og ledsmerter, arthralgi, arthritis, rygsmerter, knoglesmerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel-, knogle- og ledsmerter i brystet, myalgi, nakkesmerter, osteoarthritis, smerter i ekstremiteterne
- hh. Nedsat nyrefunktion omfatter akut nyreskade, forhøjet blodkreatinin, nyresvigt
- ii. Feber omfatter hypertermi, pyreksi
- jj. Ødem omfatter ødem, ansigtsødem, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, genitalt ødem, perifert ødem, periorbital hævelse, hævelse
- kk. Træthed omfatter træthed, asteni, nedsat aktivitet, utilpashed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfriagivelsessyndrom

I ZUMA-1 og ZUMA-7 forekom CRS hos 92 % af patienterne. Otte procent (8 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende og dødelig) CRS. Den mediane tid til symptomstart var 3 dage (mellem 1 og 12 dage) og den mediane varighed var 7 dage (interval: 2 til 58 dage). Nioghalvfems procent (99 %) af patienterne kom sig over CRS. Ingen patienter behandlet med standardbehandling (SOCT) i ZUMA-7 rapporterede CRS.

I ZUMA-5 forekom CRS hos 77 % af patienterne. Seks procent (6 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende og dødelig) CRS. Den mediane tid til symptomstart var 4 dage (interval: 1 til 11 dage) og den mediane varighed var 6 dage (interval: 1 til 27 dage). Nioghalvfems procent (99 %) af patienterne kom sig over CRS.

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %), der kan være forbundet med CRS, inkluderede pyreksi (89 %), hypotension (50 %), takykardi (47 %), kulderystelser (30 %) og hypoxi (24 %). Alvorlige bivirkninger, der kan være forbundet med CRS, inkluderede pyreksi (12 %), hypertension (5 %), hypoxi (3 %), arytmi (3 %), hjertesvigt (2 %), træthed (2 %), hovedpine (2 %), takykardi (2 %), hjertestop (1 %), dyspnø (1 %) og takypnø (1 %).

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Neurologiske bivirkninger

I ZUMA-1 og ZUMA-7 forekom neurologiske bivirkninger hos 63 % af patienterne. Femogtyve procent (25 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlige eller livstruende) bivirkninger. Neurologisk toksicitet forekom inden for de første 7 dage efter infusion hos 75 % af patienterne. Den mediane tid til symptomstart var 6 dage (mellem 1 og 133 dage). Den mediane varighed var 10 dage, bedring forekom inden for 3 uger hos 66 % af patienterne efter infusion.

I ZUMA-5 forekom neurologiske bivirkninger hos 57 % af patienterne. Seksten procent (16 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlige eller livstruende) bivirkninger. Neurologisk toksicitet forekom inden for de første 7 dage efter infusion hos 65 % af patienterne. Den mediane tid til symptomstart var 7 dage (mellem 1 og 177 dage). Den mediane varighed var 14 dage, bedring forekom inden for 3 uger hos 60 % af patienterne efter infusion.

De mest almindelige neurologiske bivirkninger (≥ 5 %) inkluderede encefalopati (51 %), rysten (28 %) og delirium (14 %). Alvorlige neurologiske bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter herunder encefalopati (18 %), rysten (2 %), delirium (2 %), hemiparese (1 %) og krampeanfald (1 %). I ZUMA-7 blev der rapporteret encefalopati og rysten hos 49 % og 25 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 8 % og 1 % med SOCT.

Andre neurologiske bivirkninger er blevet rapporteret mindre hyppigt i kliniske forsøg og omfattede dysfagi (3 %), myelitis (0,2 %) og kvadruplegi (0,1 %).

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Febril neutropeni og infektioner

Febril neutropeni blev observeret hos 10 % af patienterne efter infusion af Yescarta. Infektioner forekom hos 48 % af patienterne. Infektioner af grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende eller dødelig) forekom hos 19 % af patienterne. Grad 3 eller højere uspecificerede patogene, bakterielle og virale infektioner forekom hos hhv. 12 %, 6 % og 5 % af patienterne. Det mest almindelige uspecificerede patogene infektionssted var i luftvejene. I ZUMA-7 blev der rapporteret febril neutropeni og virale infektioner hos 2 % og 16 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 27 % og 5 % behandlet med SOCT.

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Langvarige cytopenier

Grad 3 eller højere neutropeni (herunder febril neutropeni), anæmi og trombocytopeni forekom hos hhv. 68 %, 31 % og 23 % af patienterne. Langvarig (som stadig er til stede efter dag 30 eller med start på dag 30 eller senere) grad 3 eller højere neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom hos hhv. 26 %, 12 % og 6 % af patienterne. Grad 3 eller højere neutropeni, trombocytopeni og anæmi, som er til stede efter dag 93, forekom hos henholdsvis 11 %, 7 % og 3 % af patienterne i ZUMA-1. Grad 3 eller højere neutropeni og trombocytopeni blev rapporteret hos 94 % og 26 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 51 % og 63 % behandlet med SOCT i ZUMA-7.

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 15 % af patienterne behandlet med Yescarta. 36 (33 %) af 108 patienter i ZUMA-1 modtog kumulativt intravenøs immunglobulininterapi på tidspunktet for 54-måneders analysen, 28 (16 %) af 170 patienter modtog intravenøs immunglobulininterapi på tidspunktet for 23,2-måneders analysen og 33 (28 %) af 119 forsøgspersoner i ZUMA-5 modtog intravenøs

immunglobulinterapi på tidspunktet for analysen af 24-måneders opfølgningen. Der blev rapporteret fald i immunglobulin hos 11 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med 1 % af patienterne behandlet med SOCT i ZUMA-7. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten af Yescarta er blevet undersøgt ved hjælp af *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) til detektion af antistoffer mod FMC63, som er det oprindelige antistof af anti-CD19 CAR. Elleve ud af 278 patienter (4 %) blev testet positive for anti-FMC63-antistoffer, inden de blev behandlet med Yescarta i ZUMA-1 og ZUMA-7, og 1 patient (1 %) i ZUMA-7, som havde et negativt testresultat inden behandling, havde et positivt testresultat efter behandling i ELISA-screeningen. Resultaterne af en cellebaseret verificeringsanalyse, der overførte en korrekt ganget og udtrykt extracellulær del af CAR (ScFv, hængsel og linker) påviste, at alle patienter behandlet med Yescarta, som havde et positivt resultat i ELISA-screeningen, var antistofnegative på alle testtidspunkter. Der er ingen evidens for, at kinetikken af den indledende ekspansion og den fortsatte virkning af Yescartas eller Yescartas sikkerhed eller virkning blev ændret hos disse patienter. 13 ud af 116 patienter (11 %) i ZUMA-5, der blev testet positive for antistoffer i ZUMA-5 via en ELISA-screening, inden de blev behandlet med Yescarta, og 2 forsøgspersoner, der havde negative resultater inden behandling, havde positive testresultater efter behandling. Resultaterne af en cellebaseret verificeringsanalyse påviste, at alle patienter behandlet med Yescarta, som havde et ELISA-positivt resultat, var antistofnegative før, under og efter behandlingen.

Særlig population

Der er begrænset erfaring med Yescarta hos patienter i alderen ≥ 75 år. Generelt var sikkerhed og virkning sammenlignelig mellem patienter ≥ 65 år og patienter < 65 år, der er i behandling med Yescarta. Resultaterne var overensstemmende mellem patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 og 1 og efter køn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosis af Yescarta.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, antineoplastisk celle- og genterapi, ATC-kode: L01XL03

Virkningsmekanisme

Yescarta er et genetisk manipuleret autologt lægemiddel til T-celle-immunterapi. Det binder til kræftceller, som udtrykker CD19, og til normale B-celler. Når anti-CD19 CAR T-cellerne binder til kræftcellerne, som udtrykker CD19, aktiverer de kostimulerende domæner CD28 og CD3-zeta downstream signaleringsveje, som medfører T-celle-aktivering, proliferation, erhvervelse af effektorfunktioner samt udskillelse af inflammatoriske cytokiner og kemokiner. Denne signaleringsskaskade fører til apoptose og nekrose af målceller, som udtrykker CD19.

Farmakodynamisk virkning

Efter infusion af Yescarta, blev den farmakodynamiske respons evalueret ved at måle forbigående forhøjelse af cytokiner, kemokiner og andre molekyler i blodet henover et 4-ugers interval. Niveauer af cytokiner og kemokiner, såsom IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og IL2R α , blev analyseret. Peakværdier blev observeret inden for de første 14 dage efter infusion, og niveauerne vendte generelt tilbage til *baseline* inden for 28 dage.

Analyser udført for at identificere forbindelser mellem cytokinniveauer og forekomst af CRS eller neurologiske hændelser viste, at højere niveauer efter infusion (peakværdi og AUC ved 1 måned) af flere immunmodulatoriske og proinflammatoriske analytter, var forbundet med grad 3 eller højere neurologiske hændelser og grad 3 eller højere CRS i ZUMA-1, ZUMA-7 og ZUMA-5.

Som følge af Yescarta's virkning på målcellerne uden for tumoren forventes en periode med B-celle aplasi efter behandling. Blandt 73 patienter i ZUMA-1 med evaluerbare prøver ved *baseline* havde 40 % påviselige B-celler. B-celle aplasien, der blev observeret hos størstedelen af patienterne ved *baseline*, blev tilskrevet tidligere behandlinger. Efter behandling med Yescarta blev andelen af patienter med påviselige B-celler reduceret: 20 % havde påviselige B-celler efter 3 måneder, og 22 % havde påviselige B-celler efter 6 måneder. Påbegyndelsen af B-celle restitution blev først observeret efter 9 måneder, hvor 56 % af patienterne havde påviselige B-celler. Denne tendens til B-celle restitution fortsatte over tid, idet 64 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 18 måneder, og 77 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 24 måneder. Blandt 141 patienter i ZUMA-7 med evaluerbare prøver ved *baseline* havde 57 % påviselige B-celler. Efter behandling med Yescarta blev andelen af patienter med påviselige B-celler reduceret: 38 % havde påviselige B-celler efter 3 måneder, og 41 % havde påviselige B-celler efter 6 måneder. Påbegyndelsen af B-celle restitution blev først observeret efter 9 måneder, hvor 58 % af patienterne havde påviselige B-celler. Denne tendens til B-celle restitution fortsatte over tid, idet 64 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 18 måneder, og 84 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 24 måneder. Blandt 113 patienter med FL med evaluerbare prøver ved *baseline* i ZUMA-5 havde 75 % af patienterne påviselige B-celler. Efter behandling med Yescarta var andelen af patienter med påviselige B-celler reduceret: 40 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 3 måneder. B-celle restitution blev observeret over tid, hvor 61 % af patienterne havde påviselige B-celler efter 24 måneder. Opfølgning af patienterne var ikke påkrævet, efter at de var i bedring. Således var størstedelen af patienter med evaluerbare prøver responderende patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiveret eller refraktær DLBCL, PMBCL og DLBCL transformeret fra follikulært lymfom efter to eller flere linjer med systemisk terapi (ZUMA-1)

I alt 108 patienter blev behandlet med Yescarta i et fase 1/2, ublindet, enarmet, multicenterstudie med patienter med r/r aggressiv B-celle non-Hodgkin lymfom (NHL). Virkning var baseret på 101 patienter i fase 2, som inkluderede patienter med histologisk bekræftet DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) eller DLBCL transformeret fra follikulært lymfom (n = 16) baseret på WHO-klassifikationen fra 2008. DLBCL i ZUMA-1 inkluderede-patienter med DLBCL ikke yderligere specificeret (NOS), andre DLBCL undertyper og HGBL baseret på WHO-klassifikationen fra 2016. Syvogfyrre patienter var evaluerbare for MYC, BCL-2 og BCL-6 status. Tredives havde dobbeltekspression af DLBCL (overekspression af både MYC og BCL-2 protein), 5 havde HGBL med re-arrangement af genet MYC, BCL-2 eller BCL-6 (dobbel og tredobbel hit) og 2 havde HGBL som ikke var specificeret på anden vis. Seksogtres patienter var evaluerbare for *cell-of-origin* klassifikationer (germinalcenter B-celletype [GCB] eller aktiveret B-celletype [ABC]). Af disse patienter havde 49 patienter GCB-type, og 17 patienter havde ABC-type.

Egnede patienter var ≥ 18 år med refraktær sygdom defineret som progressiv sygdom (PD) eller stabil sygdom (SD) som bedste respons på sidstevalgsbehandling eller sygdomsprogression inden for 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation (ASCT). Patienter, som var refraktære over for kemoterapi, eller som recidiverede efter to eller flere systemiske behandlinger, var generelt uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Patienter skal have modtaget mindst en tidligere anti-CD20

antistof-behandling og et behandlingsregime, som indeholdt antracyclin. Patienter med lymfom i CNS, en anamnese med allogen stamcelletransplantation (SCT) eller tidligere anti-CD19 CAR eller anden genetisk modificeret T-celle-behandling blev ekskluderet. Patienter med en anamnese med sygdom i centralnervesystemet (som f.eks. krampeanfald eller cerebrovaskulær iskæmi), en kardiell *ejection fraction* på under 50 % eller iltmætning på under 92 % i almindelig luft, eller som har autoimmun sygdom, der kræver systemisk immunsuppression, var uegnede. Den mediane varighed af opfølgning var 63,1 måneder (stadig igangværende). En sammenfatning af patientdemografi gives i Tabel 2.

Tabel 2: Sammenfatning af demografi for ZUMA-1 fase 2 (12-måneders analyse)

Kategori	Alle leukaferese-behandlede (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)	Alle behandlede (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Mænd	69 %	67 %
<i>Race</i>		
Hvide	85 %	86 %
Asiatere	4 %	3 %
Sorte	4 %	4 %
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Median antal tidligere behandlinger (min, maks.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patienter med refraktær sygdom over for ≥ 2 tidligere behandlinger	77 %	76 %
Patienter med recidiv inden for 1 år fra ASCT	20 %	21 %
Patienter med international prognostisk indeks på 3/4	46 %	46 %
Patienter med sygdomsstadie III/IV	85 %	85 %

ASCT, autolog stamcelletransplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intent-to-treat; mITT, modificeret intent-to-treat.

Yescarta blev administreret som en enkelt infusion med en måldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytdepleterende kemoterapibehandling med 500 mg/m² intravenøs cyclophosphamid og 30 mg/m² intravenøs fludarabin på 5., 4. og 3. dagen inden behandling med Yescarta. Overlappende kemoterapi mellem leukaferese og lymfocytdepleterende kemoterapi var ikke tilladt. Alle patienter var indlagt til observation i mindst 7 dage efter infusion af Yescarta.

Ud af de 111 patienter, som gennemgik leukaferese, modtog 101 Yescarta. Ni patienter blev ikke behandlet, primært på grund af progressiv sygdom eller alvorlige bivirkninger efter inkludering og inden infusion af celler til patienten. En ud af 111 patienter modtog ikke lægemidlet på grund af fejl under fremstillingen. Den mediane tid fra leukaferese til levering af lægemidlet var 17 dage (tidsinterval: 14 til 51 dage), og den mediane tid fra leukaferese til infusion var 24 dage (tidsinterval: 16 til 73 dage). Den mediane dosis var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT blev defineret som alle patienter, der gennemgik leukaferese; mITT blev defineret som alle patienter, der modtog Yescarta.

Det primære endepunkt var samlet responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderede varighed af responset (DOR), samlet overlevelse (OS) og sværhedsgrad af bivirkninger. ORR var præspecificeret til at blive testet hos de første 92 behandlede patienter og var signifikant højere end den præspecificerede rate på 20 % (P < 0,0001).

I den primære analyse, der var baseret på mITT-populationen (minimum opfølgning på 6 måneder), var ORR 72 %, og raten af fuldstændigt respons (CR) var 51 %, vurderet af en uafhængig bedømmelseskommité. I 12-måneders opfølgningsanalysen (Tabel 3) var ORR 72 %, og CR var 51 %. Den mediane tid til respons var 1,0 måned (tidsinterval: 0,8 til 6,3 måneder). DOR var længere hos

patienter, som opnåede CR sammenlignet med patienter, hvis bedste respons var et delvist respons (PR). Af de 52 patienter, som opnåede CR, havde 7 patienter SD og 9 havde PR ved deres første tumorvurdering og konverterede til CR så sent som efter 6,5 måneder. ORR-resultaterne i PMBCL og DLBCL transformeret fra follikulært lymfom var begge 88 %. CR-raten var henholdsvis 75 % og 56 %. Blandt de 111 patienter i ITT-populationen var ORR 66 % og CR var 47 %. Andre resultater var overensstemmende med resultaterne i mITT-populationen.

I 24-måneders opfølgingsanalysen, der var baseret på mITT-populationen (resultater fra en uafhængig bedømmelseskomité), var ORR og CR-raten på henholdsvis 74 % og 54 %. Mediantiden til respons var 1,0 måned (tidsinterval: 0,8 til 12,2 måneder). DOR var længere hos patienter, som opnåede CR, sammenlignet med patienter, hvis bedste respons var PR (Tabel 3). Af de 55 patienter, som opnåede CR, havde 7 patienter SD, og 10 havde PR ved deres første tumorvurdering og konverterede til CR så sent som 12 måneder efter infusion af Yescarta. Median varighed af respons og median OS er ikke nået (Tabel 3). I en 36-måneders analyse (median studieopfølgning på 39,1 måneder) var den mediane OS 25,8 måneder med 47 patienter (47 %*) stadig i live. I en 48-måneders analyse (median studieopfølgning på 51,1 måneder) var den mediane OS 25,8 måneder med 43 patienter (44 %*) stadig i live. I en 60-måneders analyse (median studieopfølgning på 63,1 måneder) var den mediane samlede overlevelse 25,8 måneder med 42 patienter (43 %*) stadig i live.

*Kaplan-Meier-estimaterne af de 3-årige, 4-årige og 5-årige OS-rater var på hhv. 47 %, 44 % og 43 %.

I fase 1-delen af ZUMA-1 blev 7 patienter behandlet. Fem patienter udviste respons, inklusive 4 CR'er. Ved 12-måneders opfølgingsanalysen udviste 3 patienter stadig CR 24 måneder efter infusion af Yescarta. Ved 24-måneders opfølgingsanalysen udviste disse 3 patienter stadig CR 30 til 35 måneder efter infusion af Yescarta.

Tabel 3. Sammenfatning af resultaterne for effekt for ZUMA-1, fase 2

Kategori	Alle leukafereserede (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)		Alle behandlede (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)	
	12-måneders analyse	24-måneders analyse	12-måneders analyse	24-måneders analyse
ORR (%) [95 % KI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
DOR ^a , median (tidsinterval) i måneder	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
DOR ^a , CR, median (tidsinterval) i måneder	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
OS, median (måneder) [95 % KI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
OS efter 6 måneder (%) [95 % KI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
OS efter 9 måneder (%) [95 % KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
OS efter 12 måneder (%) [95 % KI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
OS efter 24 måneder (%) [95 % KI]	Ikke relevant	47,7 (38,2; 56,7)	Ikke relevant	50,5 (40,4; 59,7)

KI, konfidensinterval; CR, komplet respons; DOR, varighed af respons; ITT, intent-to-treat; mITT, modificeret intent-to-treat; NE= Kan ikke estimeres (ikke nået); ORR, objektiv responsrate; OS, samlet overlevelse.

a Varigheden af responset blev undersøgt på tidspunktet for SCT for patienter, som modtog SCT, mens de var i respons.

Note: 12-måneders analysen havde en median opfølgning på 15,1 måned. 24-måneders analysen havde en median opfølgning på 27,1 måned. Samlet overlevelse henviser til tiden fra datoen for leukaferese (ITT) eller infusion af Yescarta (mITT) til dødsfald af enhver årsag.

SCHOLAR-1

En retrospektiv, samlet analyse af resultater på patientniveau ved refraktær aggressiv NHL (N = 636) blev udført (Crump et al., 2017) for at bekræfte den forud specificerede kontrolresponsrate på 20 % og

historisk kontekst for fortolkning af ZUMA-1 resultaterne. Analysen inkluderede patienter, som ikke havde udvist respons (SD eller PD) på deres sidste behandling, eller som havde recidiveret inden for 12 måneder efter ASCT. Respons og overlevelse efter behandling med tilgængelig standard behandling blev evalueret. ORR var 26 % [95 % KI (21, 31)], og CR-raten var 7 % [95 % KI (3, 15)], med en median OS på 6,3 måneder.

DLBCL og HGBL, der recidiverer inden for 12 måneder fra gennemførsel af, eller er refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi (ZUMA-7)

Yescartas virkning og sikkerhed hos voksne patienter med r/r storcellet B-celle lymfom (LBCL) blev påvist i et fase 3 randomiseret, ikke-blindet multicenterstudie (ZUMA-7). Tilmeldte patienter blev hovedsageligt diagnosticeret med DLBCL- og HGBL-sygdomsundertyper baseret på WHO-klassifikationen fra 2016, og alle patienter havde fået førstelinje rituximab og antracyclinbaseret kemoterapi. I alt 359 patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få en enkelt infusion Yescarta eller til at få SOCT (defineret som 2 til 3 forløb med standard kemo-immunterapi (R-ICE, R-DHAP eller R-DHAX, R-ESHAP, eller R-GDP) efterfulgt af højdosissterapi (HDT) og autolog stamcelletransplantation (ASCT) hos dem med sygdomsrespons). Randomisering blev lagdelt efter respons på førstelinjebehandlingen (primær refraktær, versus recidiv ≤ 6 måneder efter førstelinjebehandlingen versus recidiv > 6 og ≤ 12 måneder efter førstelinjebehandlingen) og andenlinje aldersjusteret internationalt prognoseindeks (IPI) (0 til 1 versus 2 til 3) i henhold til vurdering ved screeningstidspunktet. Studiet ekskluderede tidligere HSCT, påviselige maligne celler i cerebrospinalvæsken eller hjernemetastaser, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus på 2 eller større og en anamnese med centralnervesystemlymfom. Patienter med aktive eller alvorlige infektioner blev ekskluderet, men patienter med enkel urinvejsinfektion og ukompliceret bakteriel faryngitis var tilladt, hvis de reagerede på aktiv behandling.

Efter lymfocytdepleterende kemoterapi blev Yescarta administreret som en enkel intravenøs infusion ved en måldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR T celler/kg (maksimaldosis: 2×10^8 celler). Det lymfocytdepleterende regime bestod af cyclophosphamid 500 mg/m^2 intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 intravenøst, begge givet på den 5., 4. og 3. dag inden Yescarta. Kombinationsbehandling, der ikke var sygdomsmodificerende, og som er begrænset til kortikosteroider, kunne administreres mellem leukaferese og lymfocytdepleterende kemoterapi til patienter med høj sygdomsbyrde ved screening.

I den samlede studiepopulation var den mediane alder 59 år (interval: 21 til 81 år), 66 % var mænd og 83 % var hvide. Fireoghalvfjerds procent af patienterne havde primær refraktær LBCL og 26 % af patienterne recidiverede inden for 12 måneder efter førstelinjebehandlingen. Patienterne havde en andenlinje aldersjusteret IPI-score på 0-1 (55 %) eller 2-3 (45 %) og en ECOG-performancestatus på 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Patienterne i Yescarta- og SOCT-armene blev kategoriseret som DLBCL NOS/uden mulighed for yderligere klassifikation (henholdsvis 126 patienter og 120 patienter, DLBCL transformeret fra follikulært lymfom (henholdsvis 19 patienter og 27 patienter), HGBL med *MYC*, *BCL2* og/eller *BCL6* (dobbelt og tredobbelt ramt) omgrupperinger (henholdsvis 31 patienter og 25 patienter) eller HGBL NOS (1 patient i SOCT-armen), resten af forsøgspersonerne blev kategoriseret som ikke bekræftet, manglende eller andet.

178 af de 180 patienter, der var tilfældig udvalgt til at få Yescarta, gennemgik leukaferese, og 170 blev behandlet med Yescarta. 60 (33 %) af de behandlede patienter fik brobehandling med kortikosteroider. Der var ingen fremstillingsfejl. Otte patienter (4 %) blev ikke behandlet efter leukaferese, primært på grund af progredierende sygdom, alvorlige bivirkninger eller dødsfald. Den mediane tid fra leukaferese til produktfrigivelse var 13 dage (interval: 10 til 24 dage, og fra leukaferese til Yescarta-infusion var 26 dage (interval: 16 til 52 dage). Den mediane dosis var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle 170 patienter, der fik Yescarta, blev monitoreret på et hospital i mindst 7 dage. Af de 179 patienter, der var tilfældig udvalgt til at få SOCT, fik 64 patienter (36 %) HDT-ASCT.

Det primære endepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) i henhold til den blindede, centrale gennemgang. Vigtige sekundære endepunkter var objektiv responsrate (ORR) og samlet overlevelse

(OS). Opsummeringen af effektresultater i den samlede population er angivet i tabel 4, og Kaplan-Meier-kurverne for EFS og OS er angivet i henholdsvis figur 1 og figur 2. Den 24-måneders EFS var 40,5 % (95 % KI: 33,2; 47,7) i Yescarta-armen og 16,3 % (95 % KI: 11,1; 22,2) i SOCT-gruppen. På tidspunktet for den primære EFS-analyse var den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) per central gennemgang i Yescarta-armen var 14,7 måneder (95 % KI: 5,4; NE) sammenlignet med 3,7 måneder (95 % KI: 2,9; 5,3) i SOCT-armen (HR: 0,490 (95 % KI: 0,368; 0,652)). Den mediane studievarighed var 24,9 måneder på tidspunktet for den primære EFS-analyse og 47,2 måneder for tidspunktet for den primære OS-analyse. Den primære OS-analyse blev udført på det protokolspecificerede tidspunkt på fem år fra den første forsøgspersons tilmelding. En statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for Yescarta blev påvist (se tabel 4). De estimerede 48 måneders OS-rater var 54,6 % i Yescarta-armen og 46,0 i SOCT-armen. Syvoghalvtreds procent af patienterne fik cellulær immunterapi efter intet respons på eller recidiv efter randomisering til SOCT.

Overensstemmende effekt til fordel for Yescarta blev generelt observeret på tværs af udvalgte delgrupper, herunder respons på førstelinjebehandling, andenlinje aldersjusteret IPI-score, ECOG-performancestatus, alder, dobbeltudtrykkende lymfomstatus og HGBL-sygdomsundertype (se figur 3). Blandt patienterne med HGBL ifølge centrallaboratorie udviste Yescarta en forbedring i EFS sammenlignet med SOCT (HR: 0,285 (95 % KI: 0,137; 0,594)). ORR var 81 % (95 % KI: 62,5 %; 92,5 %) og CR-raten var 68 % (95 % KI: 48,6 %; 83,3 %) hos patienter behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 42 % (95 % KI: 23,4 %; 63,1 %) og 23 % (95 % KI: 9,0 %; 43,6 %) i SOCT-armen. OS HR for Yescarta versus SOCT var 0,735 (95 % KI: 0,338; 1,600) for patienter med HGBL ifølge centrallaboratoriet.

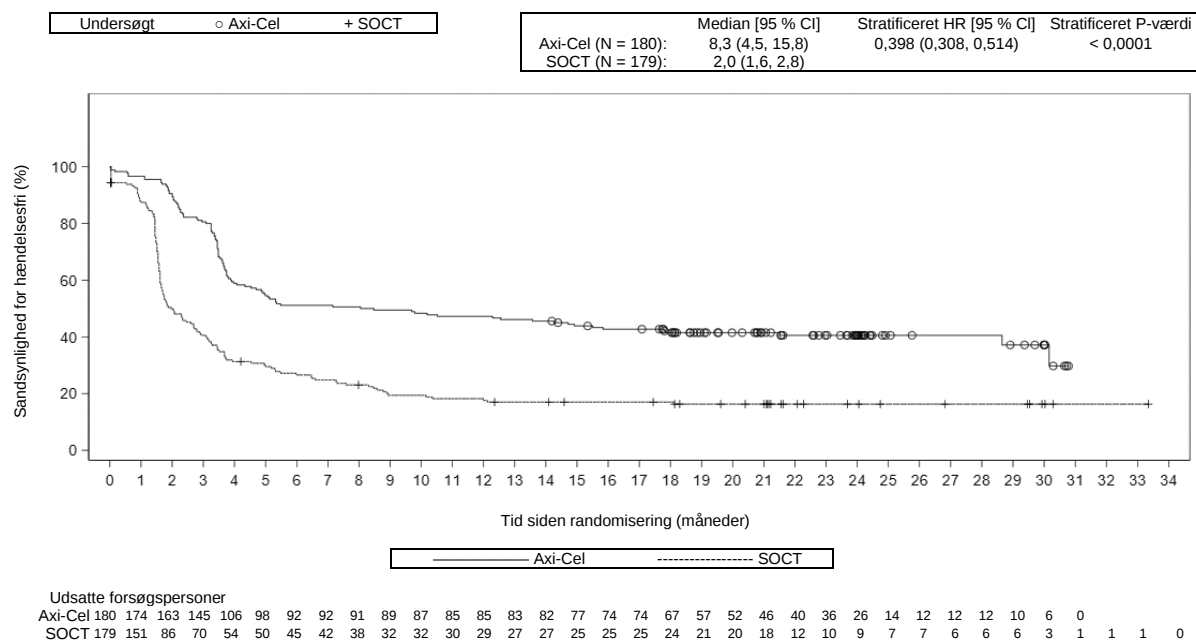
Tabel 4. Opsummering af effektresultater for ZUMA-7

	Yescarta N = 180	Standardbehandling N = 179
EFS^a		
Antal hændelser (%)	108 (60)	144 (80)
Median, måneder [95 % KI] ^b	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratificeret risikoforhold [95 % KI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratificeret Mantel-Cox p-værdi ^c	<0,0001	
ORR (%) [95 % KI]^a	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Oddsforhold [95 % KI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratificeret CMH-test p-værdi ^c	<0,0001	
Fuldstændig responsrate (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Partiel responsrate (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]
OS^d		
Antal hændelser (%)	82 (46)	95 (53)
Median OS, måneder [95 % KI] ^b	IN (28,6; IE)	31,1 (17,1; IE)
Stratificeret risikoforhold [95 % KI]	0,726 (0,540; 0,977)	
Stratificeret Mantel-Cox p-værdi ^{c,e}	0,0335	

KI, konfidensinterval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; EFS, hændelsesfri overlevelse; IE, ikke estimerbar; IN, ikke nået; ORR, objektiv responsrate; OS, samlet overlevelse

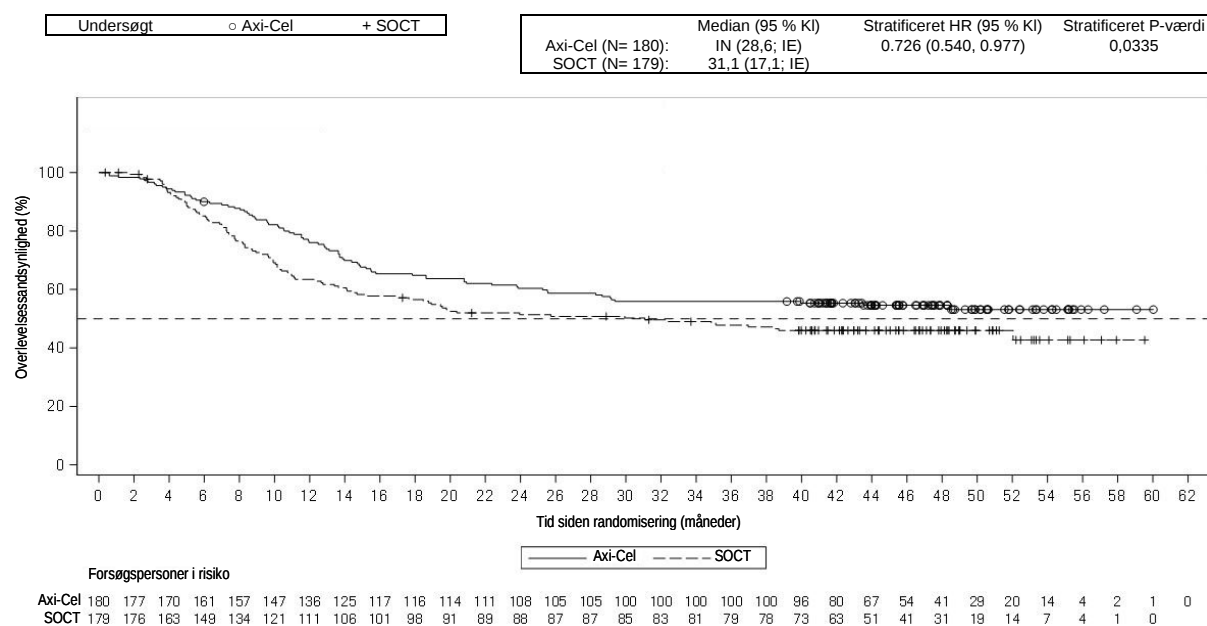
- Ifølge central vurdering udført på tidspunktet for den primære EFS-analyse
- Kaplan-Meier-metode
- P-værdierne er tosidede. Stratificeret Mantel-Cox-test eller stratificeret CMH justeret for respons på førstelinjebehandling (primær refraktær versus recidiv < 6 måneders førstelinjebehandling versus recidiv > 6 og < 12 måneders førstelinjebehandling) og andenlinje aldersjusteret internationalt prognoseindeks (0 til 1 versus 2 til 3)
- Ifølge vurdering udført på tidspunktet for den primære analyse af OS (fem år efter første forsøgsperson blev tilmeldt)
- P-værdi sammenlignes med 0,0482, den tosidede effektgrænse (signifikansniveau) for den primære OS-analyse

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over hændelsesfri overlevelse i ZUMA-7



KI, konfidensinterval; HR, risikoforhold; SOCT, standardbehandling.

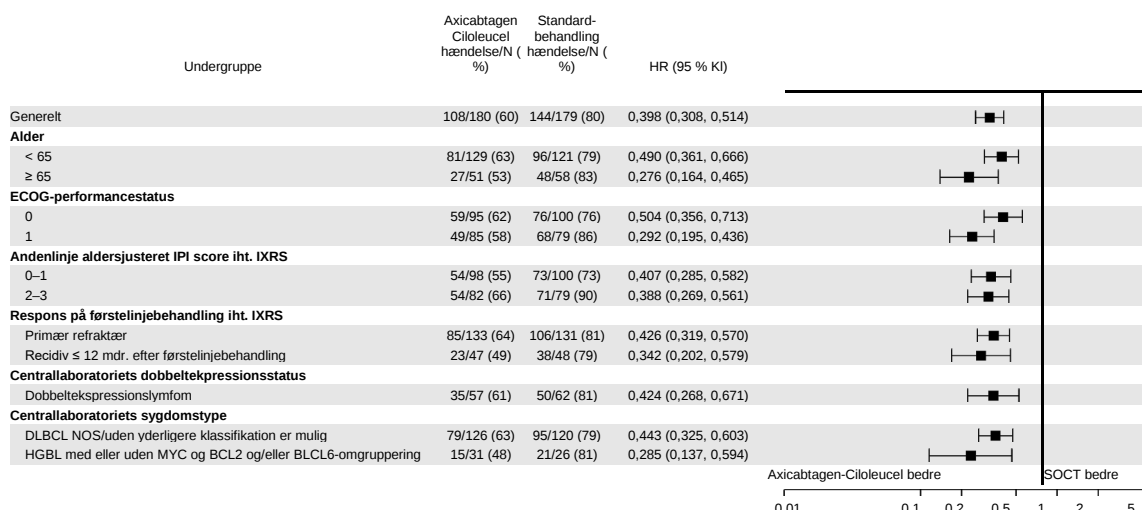
Figur 2. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse i ZUMA-7



KI, konfidensinterval; HR, risikoforhold; IE, ikke estimerbar; SOCT, standardbehandling.

Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke reagerede på SOCT, kunne efterfølgende få behandling for lymfom, herunder anti-CD19 CAR T-cellebehandling udenfor protokollens krav.

Figur 3. Forest-kurve over hændelsesfri overlevelse i udvalgte delgrupper i ZUMA-7



KI, konfidensinterval; HR, risikoforhold; IXRS, interaktiv stemme/webresponssystem; SOCT, standardbehandling. Bemærk: På tidspunktet for den primære EFS-analyse blev sygdomstype efter centrallaboratorie bekræftet hos 303 af 359 patienter, de resterende patienter blev kategoriseret af centrallaboratorie som ikke bekræftet, manglende eller andet.

OS-fordelen ved Yescarta er ens på tværs af klinisk relevante undergrupper.

Recidiveret eller refraktær FL efter tre eller flere linjers systemisk terapi (ZUMA-5)

Yescartas virkning og sikkerhed hos voksne patienter med FL blev vurderet i et fase 2 enkeltarmet, ikke-blindet, multicenterstudie hos patienter med r/r FL baseret på WHO- klassifikationen fra 2016.

Egnede patienter var ≥ 18 år med refraktær sygdom efter 2 eller flere tidligere behandlinger. Tidligere behandling skulle have omfattet et anti-CD20 monoklonalt antistof sammen med et alkylere stof (anti-CD20-antistof med et enkelt stof var ikke egnet som en behandling). Patienter med SD (uden recidiv) > 1 år fra gennemførelse af den sidste behandling blev ikke anset som egnede. Patienter med lymfom i CNS, en anamnese med allogen SCT eller tidligere anti-CD19 CAR eller anden tidligere genetisk modificeret T-celle-behandling blev ekskluderet. Patienter med en anamnese med sygdom i CNS (som f.eks. krampeanfald eller cerebrovaskulær iskæmi), venstre ventrikulær ejektionsfraktion på under 50 % eller iltmætning på under 92 % i almindelig luft eller autoimmun sygdom, der kræver systemisk immunsuppression, var ikke egnede. Studiet ekskluderede patienter med aktive eller alvorlige infektioner og patienter med FL-grad 3b. Den faktiske varighed af opfølgning var 25,9 måneder (interval: 0,3 til 44,3 måneder). En sammenfatning af patientdemografi gives i Tabel 5.

På tidspunktet for den primære analyse var i alt 122 patienter med FL tilmeldt (dvs. *leukafereseret*), herunder 75 patienter, der havde fået 3 eller flere tidligere behandlinger. I tidsrummet mellem dataskæringsdatoen for den primære analyse og skæringsdatoen for 24-måneders opfølgingsanalysens data blev yderligere patienter med FL ikke tilmeldt eller behandlet med Yescarta.

Tabel 5: Sammenfatning af patientdemografi for ZUMA-5 patienter med FL (24-måneders analyse)

Kategori	Alle leukafereserede (N = 122)	Alle leukafereserede med ≥ 3 behandlinger (N = 75*)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Mænd	60 %	63 %
<i>Race</i>		
Hvide	93 %	93 %
Asiatere	2 %	4 %

Kategori	Alle leukafereserede (N = 122)	Alle leukafereserede med ≥ 3 behandlinger (N = 75*)
Sorte	2 %	1 %
ECOG-status		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Høj tumorbyrde som defineret af GELF-kriterier	52 %	57 %
Median antal tidligere behandlinger (min, maks.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Patienter med refraktær sygdom over for ≥ 2 tidligere behandlinger	30 %	24 %
Patienter med sygdomsstadie III/IV	86 %	86 %
Patienter med tidligere autolog stamcelletransplantation	25 %	29 %
Tidligere PI3K-hæmmer	26 %	40 %
Tid til recidiv fra første anti-CD20 kombinationsbehandling med kemoterapi < 24 måneder	54 %	51 %

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

* Alle patienter med lokalt bekræftet diagnose, herunder 60 patienter med centraliseret bekræftet diagnose. Antal leukafereserede (n = 75) og behandlede (n = 73) patienter.

Yescarta blev administreret som en enkelt intravenøs infusion med en måldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter et regimen med intravenøs lymfocytdepleterende kemoterapi med cyclophosphamid 500 mg/m² og intravenøs fludarabin 30 mg/m², begge administreret på dag 5, 4 og 3 før Yescarta. Alle patienter var indlagt til observation i mindst 7 dage efter infusion af Yescarta. Administrationen og monitoreringen af Yescarta er overensstemmende mellem ZUMA-5 og ZUMA-1.

Den primære analyse blev udført, da mindst 80 patienter med FL, der blev tilmeldt samtidigt, havde en minimumsopfølgning på 12 måneder fra første responsvurdering. Det primære endepunkt var ORR. Sekundære endepunkter omfattede CR-rate, ORR og CR hos patienter, som fik 3 eller flere tidligere behandlinger, DOR, OS og PFS samt incidensen af bivirkninger. Tre ud af 122 patienter med FL, der blev tilmeldt på tidspunktet for den primære analyse, blev ikke behandlet, primært på grund af uegnethed, de fik CR inden eller døde inden behandlingen. Der blev udført en 24-måneders opfølgningsanalyse, da mindst 80 patienter med FL havde en minimumsopfølgning på 24 måneder efter infusion.

Fra og med 24-måneders opfølgningsanalysen gennemgik ingen yderligere patienter leukaferese, de blev heller ikke behandlet med Yescarta. Der forekom ingen fremstillingsfejl. Den mediane tid fra leukaferese til lancering af lægemidlet var 12 dage (interval: 10 til 37 dage, leukaferese til levering af lægemidlet var 17 dage (interval: 13 til 72 dage og leukaferese til infusion med Yescarta var 27 dage (interval: 19 til 300 dage). Den mediane dosis var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg.

På tidspunktet for dataskæringsdatoen for den primære analyse var 122 patienter med FL tilmeldt. Blandt de 75 tilmeldte patienter med FL, som havde 3 eller flere tidligere behandlinger, var ORR 91 % og CR-raten var 77 %.

Den 24-måneders opfølgningsanalyse blev udført på 122 tilmeldte patienter med FL, og 119 af disse patienter blev behandlet med Yescarta. Blandt de 122 tilmeldte patienter med FL havde 75 patienter 3 eller flere tidligere behandlinger, resulterende i en ORR på 91 % og CR-rate på 77 %. Den mediane tid til respons var 1 måned (interval: 0,8 til 3,1 måneder), den mediane DOR var 38,6 måneder og andelen af responderende patienter, som forblev i respons, var 62 % ved måned 24. Niogtyve ud af 75 patienter med FL, som havde tre eller flere behandlinger, opnåede først PR, 19 af dem opnåede senere CR. Analyse af undergruppen omfattede ORR hos patienter, som var refraktære (88 %), FLIPI-score ≥ 3 (94 %), høj tumorbyrde (91 %), sygdomsprogression inden for 24 måneder efter første immunterapi (89 %) og tidligere behandling med PI3K-hæmmer (90 %). Vigtige effektresultater for patienter med FL med 3 eller flere tidligere behandlinger er sammenfattet i Tabel 6.

Tabel 6. Sammenfatning af effektresultater for alle patienter med FL tilmeldt ZUMA-5 med 3 eller flere tidligere behandlinger (24-måneders analyse)

Kategori	Alle leukafereserede (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95 % KI]	91 % (82; 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
DOR ^b , median i måneder [95 % KI] (interval)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Vedvarende respons (n)	42
Rate for vedvarende bedring ^b % [95 % KI]	
Måned 12	79,5(67,2; 87,6)
Måned 18	75,5 (62,5; 84,6)
Måned 24	67,6 (52,7; 78,7)

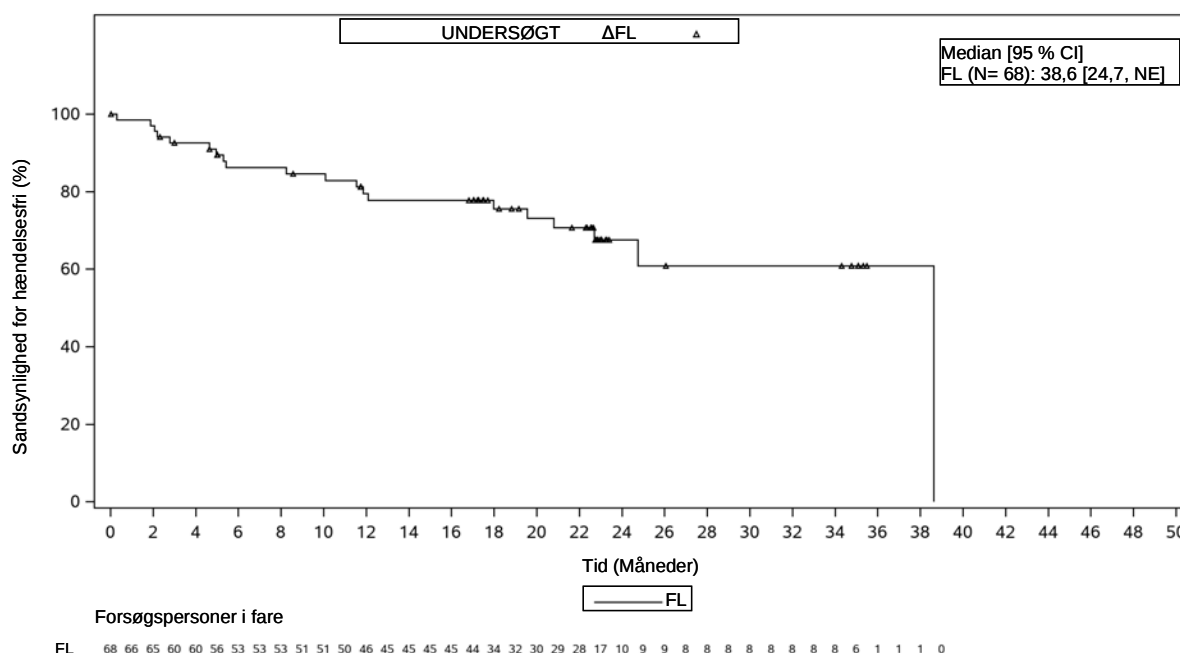
KI: konfidensinterval; CR, komplet respons; DOR, varighed af respons; ITT, intent-to-treat; NE: ikke estimerbar; ORR: objektivt respons; CR: fuldstændig respons; PR: delvis respons.

a. Ifht. *International Working Group Lugano Classification* (Cheson 2014), som vurderet af *Independent Radiology Review Committee*.

b. Målt fra datoen for første objektive respons til datoen for progression eller død.

* Alle patienter med lokalt bekræftet diagnose, herunder 60 patienter med centraliseret bekræftet diagnose. Antal af leukafereserede (n = 75) og behandlede (n = 73) patienter.

Figur 4 Kaplan Meier DOR i sættet alle leukafereserede, patienter med objektivt respons (patienter med FL med 3 eller flere tidligere behandlinger, 24-måneders analyse, uafhængig kontrolkomité)



KI, konfidensinterval; NE, ikke estimerbar.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Yescarta i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af modne B-celle neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Yescarta består af humane autologe T-celler. De forventede metaboliske produkter er typisk cellulære nedbrydningsprodukter, der er et resultat af normale cellulære clearance-mekanismer. Det forventes således, at de infunderede CAR T-celler cleares med tiden.

Cellulær kinetik

Efter infusion med Yescarta udviste anti-CD19 CAR T-celler en indledende hurtig ekspansion efterfulgt af et fald til næsten *baseline*-niveauer efter 3 måneder. Peakniveauer af anti-CD19 CAR T-celler forekom inden for de første 7 til 14 dage efter dagen med infusion af Yescarta. Alder (interval: 21 til 80 år) og køn havde ingen væsentlig indvirkning på AUC og peakniveauer af Yescarta.

Blandt patienter i ZUMA-1 var det mediane peakniveau af anti-CD19 CAR T-celler i blodet 38,3 celler/mikrol (interval: 0,8 til 1513,7 celler/mikrol), hvilket aftog til en median på 2,1 celler/mikrol efter 1 måned (interval: 0 til 167,4 celler/mikrol) og til en median på 0,4 celler/mikrol efter 3 måneder (interval 0 til 28,4 celler/mikrol) efter infusion med Yescarta. Blandt patienter i ZUMA-7 var det mediane peakniveau af anti-CD19 CAR T-celler i blodet 25,84 celler/mikrol (interval: 0,04 til 1173,25 celler/mikrol), hvilket aftog mod *baseline* hos evaluerbare patienter efter 3 måneder (0,35 celler/mikrol, interval: 0,00 til 28,44 celler/mikrol), men var stadig påviselige hos 12 ud af 30 evaluerbare patienter indtil 24 måneder efter behandling.

Blandt patienter i ZUMA-5 med FL var det mediane peakniveau af anti-CD19 CAR T-celler i blodet 37,6 celler/mikrol (interval: 0,5 til 1415,4 celler/mikrol). Den mediane tid til peak af anti-CD19 CAR T-celler i blodet var 8 dage efter infusion (interval: 8 til 371 dage). Efter 3 måneder havde anti-CD19 CAR T-celleniveauer aftaget til næsten *baseline*-niveauer til en median på 0,34 celler/mikrol (interval: 0 til 15,8 celler/mikrol).

Blandt patienterne i ZUMA-1 var antallet af anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt forbundet med objektivi respons (CR eller PR). Det mediane anti-CD19 CAR T-celle peakniveau hos responderende patienter (N = 71) var 216 % højere sammenlignet med det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (N = 25) (43,6 celler/mikrol *versus* 20,2 celler/mikrol). Median AUC₀₋₂₈ hos patienter med respons (N = 71) var 253 % af det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (N = 25) (562 dage × celler/mikrol *versus* 222 dage × celler/mikrol).

Blandt patienterne i ZUMA-7 var antallet af anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt forbundet med objektiv respons (CR eller PR). Det mediane anti-CD19 CAR T-celle peakniveau hos responderende patienter (n=142) var omkring 275 % højere sammenlignet med det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (n=20) (28,9 celler/mikrol *versus* 10,5 celler/mikrol). Median AUC₀₋₂₈ hos patienter med respons (n=142) var omkring 417 % højere sammenlignet med det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (n=20) (292,9 dage × celler/mikrol *versus* 70,1 dage × celler/mikrol).

Blandt patienterne med FL i ZUMA-5 var de mediane anti-CD19 CAR T-celle niveauer hos responderende patienter (N = 112) *versus* ikke-responderende patienter (N = 5) hhv. 38,0 celler/mikrol og 31,3 celler/mikrol. Median AUC_{Dag 0-28} hos patienter med respons var hhv. 454,8 celler/mikrol•dage og 247,1 celler/mikrol•dage.

Der blev ikke udført studier med Yescarta hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Yescarta består af genmanipulerede humane T-celler. Der er derfor ingen repræsentative *in vitro* assays, *ex vivo* modeller eller *in vivo* modeller, som nøjagtigt kan undersøge de toksikologiske karakteristika af det humane lægemiddel. Derfor blev traditionelle toksikologiske undersøgelser som normalt anvendes ved lægemiddeludvikling ikke udført.

Ingen karcinogenicitets- eller genotoksicitetsundersøgelser er blevet udført med Yescarta.

Ingen undersøgelser er blevet udført for at evaluere effekterne af Yescarta på fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cryostor CS10 (indeholder DMSO)
Natriumchlorid
Humant albumin

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

Stabiliteten af Yescarta efter fuld optøning er op til 3 timer ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C). Infusion af Yescarta skal dog begynde inden for 30 minutter efter fuld optøning, og den samlede infusionstid må ikke overstige 30 minutter.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Yescarta skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -150 °C) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at der er levedygtige, autologe celler til rådighed til patientadministration.

Yescarta må opbevares én gang ved -80 °C (± 10 °C) i op til 90 dage. Efter opbevaring ved -80 °C (± 10 °C) skal produktet anvendes inden for 90-dages perioden eller inden den angivne udløbsdato, alt efter hvad der kommer først. Efter disse datoer må produktet ikke anvendes og skal bortskaffes.

Optøet lægemiddel må ikke genfryses.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ethylen-vinylacetat frysepose med forseglede tillægsslange og to tilgængelige studser indeholdende cirka 68 ml celledispersion.

En fryse-opbevaringspose er pakket individuelt i en forsendelseskassette.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Stråling kan føre til inaktivering af produktet.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering eller administration af lægemidlet

Yescarta skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. De sundhedspersoner, der håndterer Yescarta, skal derfor træffe passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå en potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring inden administration

- Kontrollér, at patientens identitet (ID) matcher patientens identifikatorer på Yescarta-kassetten.
- Infusionsposen med Yescarta må ikke tages ud af metalkassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når patientens ID er bekræftet, tages infusionsposen med Yescarta ud af metalkassetten.
- Kontrollér, at patientens information på etiketten på metalkassetten matcher informationen på etiketten på infusionsposen.
- Efterse infusionsposen for brud inden optøning. Hvis infusionsposen er beskadiget, skal lokale retningslinjer for bortskaffelse af affald fra humant materiale følges (eller kontakt straks Kite).

Optøning

- Anbring infusionsposen i en anden pose.
- Optø Yescarta ved cirka 37 °C enten i et vandbad eller ved brug af en metode til tør optøning, indtil der ikke er mere synligt is i infusionsposen. Bland forsigtigt infusionsposens indhold for at opløse klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal infusionsposens indhold forsigtigt omrystes yderligere. Små klumper af cellemateriale skal opløses ved forsigtig manuel omrystning. Yescarta må ikke skylles, centrifugeres og/eller genopløses i nyt medium inden infusion. Optøningen tager cirka 3 til 5 minutter.
- Efter optøning er Yescarta stabil ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) i op til 3 timer. Infusion med Yescarta skal imidlertid påbegyndes inden for 30 minutter efter fuldført optøning.

Administration

- Der må ikke anvendes et lymfocytdepleterende filter.
- Tocilizumab og nødudstyr skal være til rådighed inden infusion og under monitoreringsperioden. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.
- Yescarta er udelukkende til autolog anvendelse.
- Patientens identitet skal svare til patient-ID'et på infusionsposen med Yescarta.
- Der anbefales centralvenøs adgang til administration af Yescarta.
- Slangen skal spædes med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium pr. ml) opløsning til injektion inden infusion.
- Hele indholdet af infusionsposen med Yescarta skal infunderes inden for 30 minutter enten via almindeligt drop eller ved brug af en peristaltisk pumpe.
- Omryst forsigtigt infusionsposen under infusion med Yescarta for at undgå, at celler klumper sammen.
- Når hele infusionsposens indhold er infunderet, skal infusionsposen og slangen skylles ved samme infusionshastighed med 10 til 30 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) ved tilbagespædning for at sikre, at al Yescarta er indgivet.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ubrugt lægemiddel og alle materialer, der har været i kontakt med Yescarta (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smittefarligt affald i henhold til lokale retningslinjer om håndtering af affald fra humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/18/1299/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2018
Dato for seneste fornyelse: 24 juli 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Californien
CA 90245
USA

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Nøgleelementer:

Tocilizumabs tilgængelighed og kvalificering af klinik

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at hospitaler og deres tilknyttede klinikker, der dispenserer Yescarta er kvalificerede i henhold til det aftalte, kontrollerede distributionsprogram ved at:

- sikre umiddelbar adgang på stedet til en dosis tocilizumab pr. patient inden infusion med Yescarta. Behandlingscentret skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.
- sikre at sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet.
- Som en del af kvalificeringsprogrammet på behandlingscentret skal det sikres, at sundhedspersonale er bekendte med behovet for at kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen for at indhente anbefalinger for indsamling og testning af tumorprøver efter udvikling af en sekundær malignitet af T-celleoprindelse.
- informer om risikoen for sekundær malignitet af T-celleoprindelse.

Uddannelsesprogram – Inden lancering af Yescarta i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale.

Uddannelsesprogram til sundhedspersoner

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner som forventes at ordinere, dispensere og administrere Yescarta i alle medlemslande, hvor Yescarta markedsføres, får udleveret et vejledende dokument med henblik på at:

- gøre det lettere at identificere CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- gøre det lettere at behandle CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger i overensstemmelse med gældende lokale institutionelle og/eller nationale eller europæiske/internationale kliniske retningslinjer
- sikre tilstrækkelig monitorering af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger
- gøre det lettere at udlevere al relevant information til patienter
- sikre at bivirkninger rapporteres tilstrækkeligt og hensigtsmæssigt
- sikre inden behandling af en patient, at der er mindst 1 dosis med tocilizumab tilgængelig på stedet til hver patient. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.

Uddannelsesprogram til patienter

For at informere og forklare patienterne om

- risiciene for CRS og andre alvorlige neurologiske bivirkninger forbundet med Yescarta
- nødvendigheden af omgående at rapportere symptomerne til deres behandlende læge
- nødvendigheden af at blive nær klinikken, hvor Yescarta blev givet, i mindst 4 uger efter infusion af Yescarta
- nødvendigheden af altid at medbringe patientinformationskortet

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): Ansøgeren skal udføre og indsende et studie baseret på et register med henblik på at vurdere sikkerhedsprofilen, inklusiv den langsigtede sikkerhed hos patienter med B-lymfocyt maligniteter, der er behandlet med axicabtagen-ciloleucel efter markedsføring.	•Opdatering af rapporter: Årlige sikkerhedsrapporter •Endelig rapport med studieresultater: Juni 2039

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE BEHOLDER (KASSETTE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion
axicabtagen-ciloleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe T-celler transduceret med retroviral vektor, der koder en anti-CD19 CD28/CD3-zeta kimærisk antigenreceptor (CAR) med en maldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler/kg.
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Cryostor CS10 (indeholder DMSO), humant albumin, natriumchlorid.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion.

En infusionspose.

Indhold: cirka 68 ml celledispersion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke udsættes for stråling.
Bland forsigtigt posens indhold under optøning.
Anvend IKKE et lymfocytdepleterende filter.
STOP. Bekræft patient-ID inden infusion.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller som angivet i indlægssedlen. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1299/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID:
Andet patient-ID:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:
SEC:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion
axicabtagen-ciloleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID:
Andet patient-ID:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

En infusionspose.
Indhold: cirka 68 ml celledispersion.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.
Bekræft patient-ID.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion axicabtagen-ciloleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Yescarta
3. Sådan gives Yescarta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Yescarta er et lægemiddel til genterapi, som anvendes til at behandle voksne med aggressiv diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) og follikulært lymfom (FL), der påvirker dit lymfesystem (en del af immunsystemet) og som påvirker en type hvide blodlegemer kaldet B-lymfocytter og andre organer i din krop. For mange af disse abnorme hvide blodlegemer akkumuleres i dit væv og er årsagen til de symptomer, du måske oplever.

Lægemidlet er fremstillet specielt til dig til en enkelt indgivelse af dine egne modificerede leukocytter (hvide blodlegemer).

Sådan virker Yescarta

De hvide blodlegemer tages fra dit blod og modificeres genetisk, så de kan rettes mod kræftcellerne i din krop. Ved infusion af Yescarta i dit blod vil de modificerede hvide blodlegemer dræbe kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Yescarta

Du må ikke få Yescarta:

- hvis du er allergisk over for axicabtagen-ciloleucel eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du ikke kan modtage en behandling kaldet lymfodeplerende kemoterapi, som reducerer antallet af hvide blodlegemer i dit blod (se også punkt 3, Sådan gives Yescarta).

Advarsler og forsigtighedsregler

Yescarta er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer og må kun gives til dig (autolog anvendelse).

Patienter behandlet med Yescarta kan udvikle nye kræfttyper. Der har været indberetninger om patienter, som udvikler kræft, der begynder i blodlegemer efter behandling med Yescarta og lignende lægemidler. Tal med lægen, hvis du oplever nye hævelser i kirtlerne (lymfeknuderne) eller ændringer i huden, f.eks. nye udslæt eller knuder.

Inden du får Yescarta, skal du fortælle din læge, hvis du:

- har problemer med nervesystemet (f.eks. anfald, slagtilfælde eller hukommelsestab).
- har nyreproblemer.
- har lavt blodcelletal (blodtælling).
- har fået en stamcelletransplantation inden for de sidste 4 måneder.
- har problemer med lunge, hjerte eller blodtryk (lavt eller højt).
- har tegn eller symptomer på graft versus host-sygdom. Dette sker, når transplanterede celler angriber din krop, og giver symptomer som f.eks. udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blod i afføringen.
- bemærker, at symptomerne på din kræft bliver værre. Hvis du har lymfom, kan det inkludere feber, svaghed, nattesved, pludseligt vægtnedgang.
- har en infektion. Infektionen vil blive behandlet inden infusion med Yescarta.
- har haft infektion med hepatitis B-, hepatitis C- eller human immundefekt virus- (hiv).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du spørge lægen, før du får Yescarta. Din læge kan være nødt til at overvåge dig nøje, mens du bliver behandlet med Yescarta.

Prøver og kontroller

Inden du får indgivet Yescarta, vil din læge:

- Kontrollere dine lunger, dit hjerte, dine nyrer og dit blodtryk.
- Se efter tegn på infektion eller inflammation og beslutte, om du skal behandles, inden du får indgivet Yescarta.
- Kontrollere, om din kræft bliver værre.
- Se efter tegn på graft-versus-host-sygdom, der kan forekomme efter en transplantation. Dette forekommer, når transplanterede celler angriber din krop, hvilket kan give symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.
- Kontrollere dit blod for urinsyre og for hvor mange kræftceller, der er i blodet. Det vil vise, om du har sandsynlighed for at udvikle en tilstand kaldet tumorlysesyndrom. Du vil muligvis få lægemidler for at hjælpe med at forebygge tilstanden.
- Kontrollere for hepatitis B-, hepatitis C- eller hiv-infektion.
- Kontrollere, om du blev vaccineret inden for de sidste 6 uger eller planlægger at blive vaccineret inden for de næste par måneder.
- Kontrollere, om du tidligere har fået en behandling, der binder sig til proteinet, som kaldes CD19.

I nogle tilfælde vil det ikke være muligt at gennemføre den planlagte behandling med Yescarta.

Hvis infusion med Yescarta forsinkes i mere end 2 uger, efter du har fået lymfocytdepleterende kemoterapi, kan det være nødvendigt, at du får yderligere kemoterapi (se også punkt 3. Sådan gives Yescarta).

Efter du har fået indgivet Yescarta

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken eller søg omgående akut lægehjælp, hvis du oplever noget af følgende:

- Kulderystelser, ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed, hovedpine, hoste, åndenød eller hurtig puls, som kan være symptomer på en tilstand, der kaldes cytokin release syndrom. Tag din temperatur to gange dagligt i 3 til 4 uger efter behandlingen med Yescarta. Hvis du har høj temperatur, skal du straks søge læge.

- Anfald, rysten, eller talebesvær eller sløret tale, bevidsthedstab eller nedsat bevidsthedsniveau, forvirring og desorientering, tab af balance eller koordinationsevne.
- Feber (f.eks. temperatur over 38 °C), som kan være symptom på infektion.
- Ekstrem træthed, svaghed og åndenød, som kan være symptomer på mangel på røde blodlegemer.
- Blødning eller lettere til at få blå mærker, som kan være symptomer på lave niveauer af celler i blodet kaldet blodplader.
- Sløret syn, synstab, dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse eller kluntethed af en arm eller et ben, ændring af den måde, du går på eller problemer med at holde balancen, personlighedsændringer, ændringer i tankegang, hukommelse og orientering, der fører til forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig hjernesygdom, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse symptomer kan begynde flere måneder efter, at behandlingen er afsluttet, og de udvikler sig sædvanligvis langsomt og gradvist over uger eller måneder. Det er vigtigt, at også dine pårørende eller omsorgsgivere er opmærksomme på disse symptomer, da de kan bemærke symptomer, som du ikke er klar over.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller sygeplejersken.

Din læge vil regelmæssigt tjekke dine blodcelletal, da antallet af blodceller og andre blodkomponenter kan falde.

Du kan blive bedt om at tilmelde dig et register i mindst 15 år, for at der kan opnås en bedre forståelse for den langsigtede virkning af Yescarta.

Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantater.

Børn og unge

Yescarta må ikke bruges til børn og unge under 18 år, da Yescarta ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Yescarta

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Inden du får Yescarta, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, som svækker dit immunsystem, såsom kortikosteroider, da dette lægemiddel kan påvirke effekten af Yescarta.

Du må især ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

- Inden for de 6 uger før du får det korte forløb af kemoterapi (kaldet lymfocytdepleterende kemoterapi) for at forberede din krop til Yescarta-cellerne.
- Under behandlingen med Yescarta.
- Efter behandlingen mens immunsystemet stadig er i færd med at komme sig.

Fortæl det til din læge, hvis du skal vaccineres.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Det er fordi, virkningerne af Yescarta hos gravide eller ammende kvinder er ukendte, og det kan skade dit ufødte barn eller dit ammede barn.

- Hvis du er gravid eller tror, at du kan være gravid efter behandling med Yescarta, skal du straks fortælle det til din læge.
- Du vil få en graviditetstest, inden behandlingen startes. Yescarta kan kun gives, hvis resultaterne viser, at du ikke er gravid.

Tal med din læge om graviditet, hvis du har fået Yescarta.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan være trætte, svimle eller opleve rysten, efter de får Yescarta. Du må derfor ikke føre motorkøretøj eller betjene tunge maskiner, før mindst 8 uger efter infusion, eller før din læge fortæller dig, at du er kommet dig helt.

Yescarta indeholder natrium, dimethylsulphoxid (DMSO) og rester af gentamicin

Dette lægemiddel indeholder 300 mg natrium (hovedkomponenten i køkkensalt) i hver infusionspose. Det svarer til 15 % af det maksimale anbefalede daglige indtag af natrium i kosten for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder DMSO og rester af gentamicin, hvilket kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner.

3. Sådan gives Yescarta

Du vil altid få Yescarta af sundhedspersoner. Det gives via et drop (infusion) i en vene (intravenøst).

- Da Yescarta er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer, vil dine celler blive udtaget fra dig til fremstilling af dit lægemiddel. Din læge vil tage noget af dit blod med et kateter i din vene (en procedure der kaldes leukaferese). Nogle af din hvide blodlegemer adskilles fra dit blod, og resten af blodet returneres til din vene. Det kan tage 3 til 6 timer og skal muligvis gentages.
- Dine hvide blodlegemer sendes væk til fremstilling af Yescarta. Det tager sædvanligvis cirka 3 til 4 uger, inden du får din behandling med Yescarta, men tidsrummet kan variere.

Anden medicin, som du får før Yescarta

Du kan få andre lægemidler inden for de 30 til 60 minutter, før du får Yescarta. Det er for at hjælpe med at forebygge infusionsreaktioner og feber. Disse lægemidler kan inkludere:

- Paracetamol.
- Et antihistaminpræparat, såsom diphenhydramin.

Inden du får Yescarta, vil du få andre lægemidler, såsom lymfocytdepleterende kemoterapi, som vil give dine modificerede hvide blodlegemer i Yescarta mulighed for at formere sig i kroppen, når du får lægemidlet.

Din læge eller sygeplejerske vil nøje kontrollere, at det er dit lægemiddel.

Sådan gives du Yescarta

Du vil altid få Yescarta af en læge på et kvalificeret behandlingssted.

- Yescarta gives i en enkelt dosis.
- Din læge eller sygeplejerske vil give dig en enkelt infusion af Yescarta gennem et kateter indført i din vene (intravenøs infusion) over cirka 30 minutter.
- Yescarta er en genetisk modificeret udgave af dine hvide blodlegemer. Den sundhedsperson, der håndterer behandlingen, vil derfor tage passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå en mulig overførsel af smitsomme sygdomme og vil følge lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale ved rengøring eller bortskaffelse af alt materiale, som har været i kontakt med humant materiale.

Du skal have infusionen af Yescarta på et kvalificeret behandlingssted og vil først blive udskrevet, når din læge mener, at det er sikkert for dig at tage hjem.

Din læge vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere for bivirkninger.

Når Yescarta er givet

- Du skal blive i nærheden af et hospital som aftalt med din læge i mindst 4 uger efter at du har fået Yescarta. Din læge vil anbefale, at du vender tilbage til hospitalet dagligt i mindst 7 dage og vil overveje, om du skal indlægges på hospitalet og blive der i de første 7 dage efter infusionen.

Det er for at din læge kan kontrollere, om din behandling virker og hjælpe dig, hvis du har bivirkninger.

Hvis du glemmer en aftale

Ring hurtigst muligt til lægen eller behandlingsstedet for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Yescarta kan forårsage bivirkninger for dit immun- eller nervesystem. Yescarta kan også øge din risiko for at få en infektion. Disse bivirkninger kan være alvorlige eller livstruende og kan være dødelige.

Fortæl straks lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, efter du har fået Yescarta, da du måske har brug for akut lægebehandling:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

- Feber, kulderystelser, nedsat blodtryk, der kan forårsage symptomer, såsom svimmelhed, fortumlethed, hjertebanken, uregelmæssig hjerterytme (arytmi), nedsat iltniveau i blodet, som kan føre til åndenød eller åndedrætsbesvær. De kan alle være symptomer på en tilstand kaldet cytokinfrigivelsessyndrom).
- Tab af bevidsthed eller reduceret bevidsthedsniveau, forvirring eller rodet tænkning, hukommelsestab, talebesvær eller sløret tale, besvær med at forstå tale på grund af forstyrrelser i hjernefunktionen (encefalopati). Andre tegn kan omfatte ufrivillig rysten (tremor), pludselig forvirring med ophidselse, desorientering, hallucination eller irritabilitet (delirium), mangel på energi eller styrke, muskelsvaghed, bevægelsesbesvær (motorisk dysfunktion).
- Føle sig varm, feber, kuldegysninger eller kulderystelser, som kan være tegn på infektion (herunder bakterie eller virus). Infektioner kan skyldes et unormalt lavt antal hvide blodlegemer eller et nedsat niveau af antistoffer kaldet 'immunoglobuliner' i blodet, der hjælper med at bekæmpe infektioner.

Andre alvorlige bivirkninger, som kræver øjeblikkelig lægehjælp, er:

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).

- Muskelspasmer (krampeanfald, herunder krampeanfald, der kan være langvarige eller livstruende).
- Pludseligt, uventet hjertestop eller hjertesvigt.
- Blodpropper: Symptomerne kan omfatte smerter i brystet eller den øverste del af ryggen, åndedrætsbesvær, hoste blod op eller kramper med smerter, hævelse i et enkelt ben, varm og mørk hud omkring det smertende område.
- Manglende evne til at trække vejret selv (Respirationssvigt).
- Nyresvigt, hvilket betyder, at kroppen holder på væske.
- Ophobning af væske i lungerne (lungeødem), som kan føre til åndedrætsbesvær.

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Tilstand med svær systemisk inflammation, hvor symptomer kan omfatte feber, udslæt, forstørret lever, milt og lymfeknuder.
- Nedsat funktion af mindst 2 organer (f.eks. lever, lunger og nyrer), der kræver lægebehandling og/eller indgreb for at gendanne normal organfunktion.

Andre bivirkninger

Følgende andre bivirkninger er blevet rapporteret med Yescarta.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

- Reduktion i antallet af røde blodlegemer (celler, som transporterer ilt): Symptomer kan omfatte ekstrem træthed med mangel på energi.
- Lavt antal celler, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni): Symptomer kan omfatte kraftig eller langvarig blødning (hæmoragi) eller blå mærker.
- Reducerede niveauer af natrium eller fosfat, hvilket påvises i blodprøver.
- Forhøjede niveauer af urinsyre eller sukker (glucose), hvilket påvises i blodprøver.
- Nedsat appetit.
- Søvnbesvær.
- Hovedpine.
- Svimmelhed.
- Hjerterbanken.
- Uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- Lavt blodtryk
- Højt blodtryk.
- Hoste.
- Kvalme, forstoppelse, diarré, mavesmerter, opkastning.
- Øgede niveauer af leverenzymmer, hvilket påvises i blodprøver.
- Hududslæt eller hudproblemer.
- Muskel- og ledsmerter, rygsmerter.
- Væskeophobning i væv (ødem), som kan føre til vægtstigning og åndedrætsbesvær, nedsat urinmængde.
- Ekstrem træthed.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).

- Svampeinfektion.
- Ændring i blodets evne til at størkne (koagulopati): Symptomer kan omfatte overdreven eller langvarig blødning (hæmoragi) eller blå mærker.
- Overfølsomhed: Symptomer såsom udslæt, nældefeber, kløe, hævelse og allergisk overfølsomhed (anafylaksi).
- Reducerede niveauer af albumin, kalium eller calcium, hvilket påvises i blodprøver.
- Dehydrering.
- Vægttab.
- Angst.
- Humørsvingninger.
- Tab af kontrol over kropsbevægelser.
- Svaghed eller manglende evne til at bevæge den ene side af kroppen, hvilket gør det svært at udføre hverdagsaktiviteter, såsom at spise eller klæde sig på.
- Tab af muskelbevægelser i ansigtet.
- Smerter i hænder eller fødder.
- Muskelspasmer.
- Ændring af synet, der gør det svært at se ting (Synsnedsættelse).
- Lav iltmætning.
- Væske i lungerne (pleuraeffusion).
- Åndenød, åndedrætsbesvær
- Betændt næseslimhinde.
- Mundtørhed, besvær med at synke.
- Forhøjede niveauer af bilirubin, hvilket påvises i blodprøver.
- Infusionsrelaterede reaktioner: symptomer som svimmelhed eller besvimelsesanfald, rødme, udslæt, kløe, feber, åndenød eller opkastninger, mavesmerter og diarré.
- Smerter.

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Lammelse af alle fire lemmer.
- Hævelse i rygmarven, hvilket kan forårsage delvis eller total lammelse af lemmer og overkrop.
- Besvær med at forstå tal.
- Svaghed i benene eller armene.

- Nedbrydelse af muskelvæv, der fører til at muskelfiber kommer ind i blodet.
- En ny kræfttype, der begynder i en type hvide blodlegemer kaldet T-celler (sekundær malignitet af T-celleoprindelse)

Fortæl straks lægen, hvis du oplever nogen af de ovenstående bivirkninger. Forsøg ikke selv at behandle dine symptomer med andre lægemidler.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er til læger.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og infusionsposen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Skal opbevares nedfrosset i dampfasen af flydende kvælstof ved $\leq -150\text{ °C}$ indtil det optøs til brug.

Yescarta må opbevares én gang ved -80 °C ($\pm 10\text{ °C}$) i op til 90 dage. Efter opbevaring ved -80 °C ($\pm 10\text{ °C}$) skal produktet anvendes inden for 90-dages perioden eller inden udløbsdatoen, alt efter hvad der kommer først. Efter disse datoer skal produktet bortskaffes.

Må ikke nedfryses igen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yescarta indeholder

- Aktivt stof: axicabtagen-ciloleucel. Hver enkelt patientspecifik infusionspose indeholder en dispersion med anti-CD19 CAR T-celler i cirka 68 ml for en måldosis med 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler/kg.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Cryostor CS10 (indeholder DMSO), natriumchlorid, humant albumin. Se pkt. 2 "Yescarta indeholder natrium, dimethylsulphoxid (DMSO) og rester af gentamicin".

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Yescarta er en klar til uigennemsigtig, hvid til rød dispersion til infusion, der leveres i en infusionspose individuelt emballeret i en metalkassette. En enkelt infusionspose indeholder cirka 68 ml celledispersion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det er vigtigt at læse hele indholdet for denne procedure, inden administration af Yescarta.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes, før håndtering og administration af lægemidlet

Yescarta skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Yescarta, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Arbejdsflader og -materialer, som kan have været i kontakt med Yescarta skal dekontamineres i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

Klargøring inden administration

- Kontrollér at patientens identitet (ID) matcher patientens identifikatorer på Yescarta-kassetten.
- Infusionsposen med Yescarta må ikke tages ud af metalkassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når patientens ID er bekræftet, tages infusionsposen med Yescarta ud af metalkassetten.
- Kontrollér at patientens information på etiketten på metalkassetten matcher informationen på etiketten på infusionsposen.
- Efterse infusionsposen for brud inden optøning. Hvis infusionsposen er beskadiget, skal lokale retningslinjer for bortskaffelse af affald fra humant materiale følges (eller kontakt straks Kite).

Optøning

- Anbring infusionsposen i en anden pose.
- Optø Yescarta ved cirka 37 °C enten i et vandbad eller ved brug af en metode til tør optøning, indtil der ikke er mere synligt is i infusionsposen. Omryst forsigtigt infusionsposens indhold for at opløse klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal infusionsposens indhold forsigtigt omrystes yderligere. Små klumper af cellemateriale skal opløses ved forsigtig manuel omrystning. Yescarta må ikke skylles, centrifugeres og/eller genopløses i nyt medium inden infusion. Optøningen tager cirka 3 til 5 minutter.
- Efter optøning er Yescarta stabil ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) i op til 3 timer.
- Infusion med Yescarta skal imidlertid påbegyndes inden for 30 minutter efter fuldført optøning.

Administration

- Anvend IKKE et lymfocytdepleterende filter.
- Lægemidlet skal administreres på et kvalificeret behandlingssted af en læge(r) med erfaring i behandling af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med Yescarta.
- Sørg for, at der er mindst 1 dosis tocilizumab pr. patient og nødudstyr til rådighed før infusion og i restitutionsperioden. Hospitaler skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.
- Patientens identitet skal matche patientens identifikatorer på infusionsposen.
- Yescarta er kun til autolog brug.
- Yescarta skal gives som intravenøs infusion ved hjælp af en latex-fri intravenøs slange uden leukocytdepleterende filter inden for 30 minutter enten ved tyngdekraft eller peristaltisk pumpe.
- Omryst forsigtigt infusionsposen under infusionen med Yescarta for at forhindre sammenklumpning af cellerne. Alt indhold i infusionsposerne skal infunderes.
- Steril natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium pr. ml) til injektion skal anvendes til at prime slangen før infusionen samt til at skylle den bagefter. Når det fulde

volumen af Yescarta er blevet infunderet, skal infusionsposen skylles med 10 til 30 ml natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion ved at tilbage-prime for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes ind i patienten.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges, hvilket kan omfatte afvaskning af kontamineret hud, fjernelse af kontamineret tøj. Arbejdsflader samt materialer, som potentielt har været i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Foranstaltninger, der skal tages til bortskaffelse af lægemidlet

Ubrugt lægemiddel og alle materialer, der har været i kontakt med Yescarta (fast og flydende affald), skal bortskaffes som potentielt smittefarligt affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.