

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Yescarta (axicabtagenum ciloleucelum) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-lymfocyty, které byly transdukovány *ex vivo* pomocí retrovirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) tvořený myším anti-CD19 variabilním fragmentem jednoduchého řetězce (ScFv) vázaným na kostimulační doménu CD28 a signalizační doménu CD3-zeta.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Yescarta specifický pro příslušného pacienta obsahuje axikabtagen ciloleucel, kde je koncentrace autologních geneticky modifikovaných T-buněk exprimujících chimérický antigenní receptor anti-CD19 (CAR-pozitivní životaschopné T-buňky) závislá na šarži. Léčivý přípravek je balen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk na kg tělesné hmotnosti (rozmezí: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buněk/kg) s maximem 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden vak přípravku Yescarta obsahuje 300 mg sodíku a 3,4 ml dimethylsulfoxidu (DMSO). Přípravek Yescarta může obsahovat zbytkové množství gentamycinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až neprůhledná, bílá až červená disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yescarta je indikován k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.

Přípravek Yescarta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) DLBCL a s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), po dvou či více liniích systémové léčby.

Přípravek Yescarta je indikován k léčbě dospělých pacientů s r/r folikulárním lymfomem (FL) po třech či více liniích systémové léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Yescarta musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a proškolenými v podávání přípravku a v léčbě pacientů léčených přípravkem Yescarta. Před podáním infuze musí být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu k použití v případě, že se vyskytne syndrom z uvolnění cytokinů (CRS, *cytokine release syndrome*), a vybavení pro léčbu naléhavých situací. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Dávkování

Přípravek Yescarta je určen pouze k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba sestává z jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v jednom infuzním vaku. Cílová dávka je 2×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk na 1 kg tělesné hmotnosti (v rozmezí $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buněk/kg) s maximem 2×10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk u pacientů s tělesnou hmotností více než 100 kg.

Před zahájením lymfodeplečního režimu musí být potvrzena dostupnost přípravku Yescarta.

Před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

- Před infuzí přípravku Yescarta musí být podán lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z intravenózně podávaného cyklofosfamidu v dávce 500 mg/m^2 a intravenózně podávaného fludarabinu v dávce 30 mg/m^2 . Doporučuje se podání 5., 4. a 3. den před infuzí přípravku Yescarta

Premedikace

- Přibližně 1 hodinu před infuzí přípravku Yescarta se doporučuje podat perorálně 500-1000 mg paracetamolu a intravenózně nebo perorálně 12,5 až 25 mg difenhydraminu (nebo ekvivalent).
- Profylaktické podávání systémových kortikosteroidů se nedoporučuje, neboť může narušovat působení přípravku Yescarta.

Monitorování

- Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni z hlediska známek a příznaků potenciálního syndromu CRS, neurologických příhod a jiných toxických projevů. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních známkách či příznacích syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a/nebo neurologických příhod.
- Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze má být pacient monitorován podle uvážení lékaře.
- Pacienti musí být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě, a to nejméně po dobu 4 týdnů od podání infuze.

Zvláštní populace

Pacienti s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV)

K dispozici jsou pouze omezené klinické zkušenosti u pacientů s aktivní infekcí HIV, HBV nebo HCV.

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Yescarta u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Yescarta se podává formou intravenózní infuze.

Přípravek Yescarta nesmí být ozářen. Nesmí se používat leukodepleční filtr.

Před podáním je nutno potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným údajům o pacientovi na infuzním vaku Yescarta a na kazetě.

Podání

- Nesmí se používat leukodepleční filtr.
- Před infuzí a během období monitorování pacienta musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro naléhavé situace. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Přípravek Yescarta je určen pouze pro autologní použití. Musí být potvrzeno, že totožnost pacienta souhlasí s identifikačními údaji pacienta uvedenými na vaku s přípravkem Yescarta.
- Po naplnění hadiček infuzního setu se celý obsah vaku s přípravkem Yescarta musí podat infuzí do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.

Podrobný návod k přípravě, podání, postupu při náhodné expozici a k likvidaci léčivého přípravku Yescarta viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na gentamycin (možná stopová rezidua).

Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky pro vysledování buněčných léčivých přípravků pro moderní terapie. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být po dobu 30 let po uplynutí doby použitelnosti přípravku uchováván záznam s názvem přípravku, číslem šarže a jménem léčeného pacienta.

Autologní použití

Přípravek Yescarta je určen za všech okolností výhradně k autolognímu použití a nesmí se podávat jiným pacientům. Před podáním infuze musí být údaje pacienta shodné s identifikačními údaji pacienta na infuzním vaku a kazetě s přípravkem Yescarta. Přípravek Yescarta nesmí být podán, pokud informace na infuzním vaku a štítku na kazetě specifické pro daného pacienta neodpovídají totožnosti pacienta.

Monitorování po podání infuze

Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známám a příznakům potenciálního syndromu CRS, neurologických příhod a jiných toxických projevů. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních znamkách/příznacích CRS a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů od podání infuze má být pacient monitorován podle uvážení lékaře.

Pacienty je nutné upozornit, aby se zdržovali v blízkosti léčebného centra s oprávněním k této léčbě nejméně 4 týdny po podání infuze a vyhledali neprodleně lékařskou pomoc, pokud by se u nich vyskytly známky nebo příznaky CRS nebo neurologické nežádoucí účinky. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku musí být monitorovány životní a orgánové funkce.

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům souvisejícím s léčbou přípravkem Yescarta se musí podání infuze odložit, pokud pacient má některý z následujících stavů:

- Přetrvávající závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, kardiovaskulární reakce nebo hypotenze) včetně závažných nežádoucích účinků z předcházející chemoterapie.
- Aktivní nekontrolovaná infekce.
- Aktivní reakce štetu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GVHD).

Sérologické testování

Před odběrem buněk pro výrobu přípravku Yescarta se musí provést vyšetření na HBV, HCV a HIV (viz bod 4.2).

Darování krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Yescarta nesmí darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci.

Souběžná onemocnění

Pacienti s aktivní poruchou CNS nebo s nedostatečnou renální, jaterní, plicní nebo srdeční funkcí budou pravděpodobně náchylnější k následkům nežádoucích účinků popsanych níže a vyžadují zvláštní pozornost.

Primární lymfom centrálního nervového systému (CNS)

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Yescarta u pacientů s primárním lymfomem CNS. Poměr přínosu a rizika přípravku Yescarta u této populace nebyl proto stanoven.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň CRS. Při léčbě přípravkem Yescarta byl velmi často pozorován těžký CRS, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí, přičemž doba do nástupu činila 1 až 12 dnů ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7, a 1 až 11 dnů ve studii ZUMA-5 (viz bod 4.8). CRS má být

léčen dle uvážení lékaře na základě stavu pacienta a podle algoritmu léčby CRS uvedeného v tabulce 1. Léčba založená na inhibitoru receptoru pro interleukin-6 (IL-6), jako je tocilizumab, byla použita u středně závažných a závažných CRS souvisejících s přípravkem Yescarta.

Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a musí být k dispozici před podáním infuze s přípravkem Yescarta. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí mít dané léčebné centrum k dispozici místo tocilizumabu jinou vhodnou dostupnou léčbu CRS.

Po infuzi musí být pacienti sledováni denně po dobu alespoň 10 dnů v centru s oprávněním k této léčbě, zda se u nich neobjevují známky a příznaky CRS. Po prvních 10 dnech od podání infuze má být pacient dále monitorován dle uvážení lékaře.

Pacienty je nutné upozornit, aby se zdržovali v blízkosti centra s oprávněním k této léčbě nejméně po dobu 4 týdnů od podání infuze a aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky a příznaky CRS. Existují léčebné postupy ke zmírnění některých příznaků CRS u pacientů léčených přípravkem Yescarta. Patří sem podání tocilizumabu nebo tocilizumabu a kortikosteroidů při středně těžkém, těžkém nebo život ohrožujícím CRS, jak je shrnuto v tabulce 1. Pacienti, u kterých dojde k CRS stupně 2 nebo vyššího (např. hypotenze neodpovídající na podání tekutin nebo s hypoxií vyžadující podání kyslíku) musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní oxymetrie. U pacientů, u kterých dojde k těžkému CRS, zvažte provedení echokardiogramu pro posouzení srdeční funkce. U těžkého nebo život ohrožujícího CRS zvažte podpůrnou terapii na jednotce intenzivní péče.

Přípravek Yescarta se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi nebo zánětlivým onemocněním až do doby, kdy budou tyto stavy vyřešeny.

Je známo, že CRS je spojen s dysfunkcí cílových orgánů (např. jaterní, renální, srdeční a plicní). Kromě toho může při CRS dojít ke zhoršení stávajících orgánových patologií. Pacienti s klinicky významnou poruchou srdeční funkce musí být léčeni podle postupů platných pro intenzivní péči a mají být zvážena příslušná opatření, například echokardiografie.

Určení diagnózy CRS vyžaduje vyloučení jiných možných příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce. V případě výskytu febrilní neutropenie je třeba zvážit výskyt infekce a použít léčbu širokospektrými antibiotiky, podávání tekutin a další podpůrnou léčbu dle zdravotní indikace.

U pacientů s těžkým nebo na léčbu nereagujícím CRS se má zvážit vyšetření na hemofagocytující lymfohistiocytózu / syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Buňky obsažené v přípravku Yescarta se po podání tocilizumabu a kortikosteroidů dále množí a perzistují. Při léčbě CRS souvisejícího s podáním přípravku Yescarta se nedoporučuje použití antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k jeho léčbě

Stupeň CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 1 Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách, postupujte jako pro stupeň 2.	N/A
Stupeň 2 Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku menší než 40 % FiO ₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin či nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2 ^b .	Podávejte tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg). Opakujte podání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na intravenózní podání tekutin nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku. Omezte na maximální množství 3 dávky během 24hodinového období; maximálně celkem 4 dávky, pokud nedojde ke klinickému zlepšení známek a příznaků CRS nebo pokud nedojde k reakci na druhou dávku nebo další dávky tocilizumabu, zvažte alternativní postupy v léčbě CRS.	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu, postupujte podle pokynů pro stupeň 3.
Stupeň 3 Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku vazopresoru nebo několik vazopresorů nebo orgánová toxicita stupně 3 nebo transaminitida (zvýšené transaminázy) stupně 4.	Podle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně dvakrát denně nebo ekvivalentní množství dexamethasonu (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin). Pokračujte v podávání kortikosteroidů, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně snižujte dávku. Pokud nedojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů jako pro stupeň 4 (níže).
Stupeň 4 Život ohrožující příznaky. Nutnost ventilační podpory nebo kontinuální venovenózní hemodialýzy nebo orgánová toxicita stupně 4 (vyjma transaminitidy).	Dle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1 000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů; pokud dojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů výše. Pokud nedojde ke zlepšení nebo se stav zhorší, zvažte podání jiných imunosupresiv.

N/A = nevztahuje se

a. Lee et al 2014.

b. Léčba neurologických nežádoucích účinků viz tabulka 2.

c. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro tocilizumab.

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome - ICANS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Pacienti, kteří mají v anamnéze poruchy CNS, jako jsou záchvaty nebo cerebrovaskulární ischemie, mohou být vystaveni zvýšenému riziku. U pacientů léčených přípravkem Yescarta byly hlášeny fatální a závažné případy otoku mozku. Pacienti musí být sledováni s ohledem na známky a příznaky neurologických nežádoucích účinků (tabulka 2). Pacienti

musí být sledováni v klinickém zařízení s oprávněním k této léčbě po dobu 10 dnů po podání infuze alespoň jednou denně z hlediska známek a příznaků neurologické toxicity/ICANS. Po uplynutí prvních 10 dnů po podání infuze má být pacient sledován podle uvážení lékaře. Pacienty je třeba upozornit, aby zůstali po dobu alespoň 4 týdnů po podání infuze v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě a aby okamžitě vyhledali lékařské ošetření, pokud se u nich vyskytnou známky či příznaky neurologické toxicity/ICANS. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku se musí monitorovat životní funkce a orgánové funkce.

Pacienti, u kterých se vyskytnou neurologické toxicity/ICANS stupně 2 nebo vyšší, musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdce a pulzní oxymetrie. Při závažné či život ohrožující neurologické toxicity musí být poskytnuta podpůrná léčba na jednotce intenzivní péče. K profylaxi záchvatů se má zvážit podání nesedativních antiepileptik, jak je klinicky indikováno pro nežádoucí účinky stupně 2 či vyššího. Existují léčebné postupy ke zmírnění neurologických nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Yescarta. Patří sem podání tocilizumabu (při současném výskytu CRS) a/nebo kortikosteroidů při středně těžkých, těžkých nebo život ohrožujících neurologických nežádoucích účincích, jak je shrnuto v tabulce 2.

Tabulka 2: Stupně neurologických nežádoucích účinků/ICANS a pokyny k jejich léčbě

Vyhodnocení stupně	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 2	<p>Podajte tocilizumab podle pokynů v tabulce 1 k léčbě CRS stupně 2.</p> <p>Pokud nedojde do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu ke zlepšení, podávejte dexamethason 10 mg intravenózně každých 6 hodin, pokud pacient již neužívá jiné kortikosteroidy. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně snižujte dávku.</p>	<p>Podávejte dexamethason 10 mg intravenózně každých 6 hodin.</p> <p>Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně snižujte dávku.</p>
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	
Stupeň 3	<p>Podajte tocilizumab dle pokynů v tabulce 1 k léčbě CRS stupně 2.</p> <p>Kromě toho podajte s první dávkou tocilizumabu intravenózně 10 mg dexamethasonu a dávku opakujte každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně snižujte dávku.</p>	<p>Podávejte dexamethason 10 mg intravenózně každých 6 hodin.</p> <p>Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, poté postupně snižujte dávku.</p>
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	
Stupeň 4	<p>Podajte tocilizumab dle pokynů v tabulce 1 k léčbě CRS stupně 2.</p> <p>Podajte methylprednisolon 1 000 mg intravenózně denně s první dávkou tocilizumabu a pokračujte v podávání methylprednisolonu 1 000 mg intravenózně denně další 2 dny; pokud dojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů výše.</p> <p>Nedojde-li ke zlepšení, zvažte podání 1000 mg methylprednisolonu intravenózně 3krát denně nebo alternativní léčbu.^a</p>	<p>Podávejte methylprednisolon 1 000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů; pokud dojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů výše.</p> <p>Nedojde-li ke zlepšení, zvažte podání 1000 mg methylprednisolonu intravenózně 3krát denně nebo alternativní léčbu.^a</p>
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	

a. K alternativní léčbě patří (mimo jiné): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyklofosamid, IVIG a ATG.

Infekce a febrilní neutropenie

Při léčbě přípravkem Yescarta byly velmi často pozorovány závažné infekce (viz bod 4.8). Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí přípravku Yescarta, během ní a po ní, a mají se náležitým způsobem léčit. Mají být podány profylaktické antimikrobiální přípravky dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po podání infuze přípravku Yescarta pozorována febrilní neutropenie (viz bod 4.8), která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie je třeba zvážit výskyt infekce a použít léčbu širokospektrými antibiotiky, podávání tekutin a další podpurnou léčbu dle zdravotní indikace.

Reaktivace viru HBV

U pacientů léčených léky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Před odběrem buněk pro výrobu přípravku Yescarta musí být proveden screening na HBV, HCV a HIV.

Dlouhotrvající cytopenie

U pacientů po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Yescarta může dojít k výskytu několik týdnů trvajících cytopenií. Po infuzi přípravku Yescarta se velmi často vyskytovaly dlouhotrvající cytopenie stupně 3 či vyššího a zahrnovaly trombocytopenii, neutropenii a anemii. Po léčbě přípravkem Yescarta je nutné sledovat krevní obraz.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem Yescarta se může vyskytnout aplazie B-buněk vedoucí k hypogamaglobulinemii. U pacientů léčených přípravkem Yescarta byla velmi často pozorována hypogamaglobulinemie. Po léčbě přípravkem Yescarta mají být sledovány hladiny imunoglobulinů, dodržována preventivní opatření proti infekci, antibiotická profylaxe a substituce imunoglobulinů.

Hypersenzitivní reakce

Během podání infuze přípravku Yescarta se mohou vyskytnout alergické reakce. Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce mohou být následkem podání DMSO nebo zbytkového gentamycinu obsaženého v přípravku Yescarta.

Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem Yescarta se mohou rozvinout sekundární malignity. Je nutné sledovat pacienty po celou dobu jejich života z hlediska sekundárních malignit. V případě, že se vyskytnou sekundární malignity, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků od pacienta k testování.

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome; TLS)

Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Aby bylo minimalizováno riziko TLS, má být pacientům se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží podán před infuzí přípravku Yescarta alopurinol nebo alternativní profylaktický přípravek. Mají být monitorovány známky a příznaky TLS a příhody musí být léčeny podle standardních metodických pokynů.

CD19-negativní onemocnění

Existují pouze omezené zkušenosti s přípravkem Yescarta u pacientů s předchozí léčbou cílenou na antigen CD19. Přípravek Yescarta se nedoporučuje, pokud u pacienta s CD19-negativním onemocněním došlo po předchozí anti-CD19 léčbě k relapsu.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o CD19-negativních pacientech léčených přípravkem Yescarta a je možné, že CD19-negativní pacienti mohou mít v porovnání s CD19-pozitivními pacienty z léčby menší prospěch. Pacienti s imunohistochemicky zjištěným negativním stavem CD19 mohou přesto exprimovat CD19 a bylo prokázáno, že vykazovali prospěch z léčby přípravkem Yescarta. Je nutné zvážit potenciální rizika a přínosy související s léčbou CD19-negativních pacientů přípravkem Yescarta.

Dlouhodobé sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru a budou v registru sledováni pro lepší porozumění dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Yescarta.

Pomocné látky (sodík)

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jednom infuzním vaku, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Yescarta.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Yescarta nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se očkování živými virovými vakcínami nedoporučuje po dobu alespoň 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Yescarta a až do obnovení imunitního systému po léčbě přípravkem Yescarta.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy schopné otěhotnění / Antikoncepce

Před zahájením léčby přípravkem Yescarta se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné.

Informace o potřebě spolehlivé antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií najdete v informaci o předepisování lymfodepleční chemoterapie.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby mohlo být vydané doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Yescarta.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Yescarta u těhotných žen. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Yescarta u zvířat pro určení toho, zda může přípravek způsobit poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda se může přípravek Yescarta přenášet na plod. Jestliže transdukované buňky přejdou přes placentu, mohou na základě mechanismu jejich účinku způsobit fetální toxicitu, včetně lymfocytopenie B-buněk. Proto se podávání přípravku Yescarta nedoporučuje těhotným ženám či ženám, které mohou otěhotnět, a které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy musí být upozorněny na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Yescarta se musí prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek, které byly léčeny přípravkem Yescarta, se musí zvážit vyšetření hladiny imunoglobulinů a B-buněk.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Yescarta vylučuje do lidského mateřského mléka nebo se kojením přenáší na dítě. Ženy, které kojí, musí být poučeny o možném riziku pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku Yescarta na fertilitu. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly hodnoceny ve studiích na zvířatech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Yescarta má významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze, nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje uvedené v tomto bodě pochází od celkem 397 dospělých pacientů léčených přípravkem Yescarta ve třech multicentrických pivotních klinických studiích (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7) a ze zkušeností po uvedení na trh. Nežádoucí účinky jsou nežádoucí příhody z pivotních klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh lékařsky zhodnocené jako přiměřeně prisouzené axikabtagenu ciloleucelu.

Relabující nebo refrakterní DLBCL, PMBCL a DLBCL původem z folikulárního lymfomu po dvou nebo více liniích systémové léčby

Bezpečnostní údaje ze studie ZUMA-1 popisují zkušenosti s expozicí přípravku Yescarta ve studii fáze 1/2, v níž bylo 108 pacientů léčeno CAR-pozitivními T-buňkami v doporučené dávce podle tělesné hmotnosti. Popsané údaje jsou z 54měsíční analýzy následného sledování, kde medián skutečné doby následného sledování byl 23,5 měsíce (interval 0,3 až 68,2 měsíce).

Nejvýznamnějšími a často se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (93 %), encefalopatie (60 %) a infekce (40 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 51 % pacientů. Nejčastější závažné nežádoucí účinky (≥ 5 %) zahrnovaly encefalopatii (22 %), infekce způsobené blíže neurčenými patogeny (15 %), bakteriální infekce (6 %), virové infekce (6 %) febrilní neutropenii (5 %) a horečku (5 %).

Nejčastější (≥ 5 %) nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího stupně zahrnovaly encefalopatii (31 %), infekce způsobené blíže neurčenými patogeny (19 %), CRS (11 %), bakteriální infekci (9 %) delirium (6 %), hypertenzi (6 %), hypotenzi (6 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (6 %) a virovou infekci (6 %). Nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího stupně zahrnovaly lymfopenii (99 %), leukopenii (96 %), neutropenii (94 %), anemii (65 %) a trombocytopenii (56 %).

DLBCL a HGBL, které relabují do 12 měsíců po dokončení první linie chemoimunoterapie nebo jsou na ni refrakterní

Bezpečnostní údaje ze studie ZUMA-7 vycházejí z expozice přípravku Yescarta ve studii fáze 3, ve které dostávalo 170 pacientů CAR-pozitivní T-buňky v doporučené dávce na základě tělesné hmotnosti. Zde popsané údaje jsou z analýzy, v níž byl medián skutečného trvání následného sledování 23,2 měsíce (rozmezí: 1,5 až 41,3 měsíce).

Nejzávažnějšími a nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (92 %), encefalopatie (49 %) a infekce (45 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 54 % pacientů. Nejčastější (≥ 5 %) závažné nežádoucí účinky zahrnovaly CRS (17 %), encefalopatii (16 %), infekce způsobené blíže neurčenými patogeny (8 %), horečku (6 %) a virovou infekci (5 %).

Nejčastější (≥ 5 %) nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího stupně zahrnovaly encefalopatii (19 %), infekce způsobené blíže neurčenými patogeny (8 %), CRS (6 %) a bakteriální infekci (5 %). Nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího stupně zahrnovaly lymfopenii (99 %), leukopenii (95 %), neutropenii (94 %), anemii (41 %) a trombocytopenii (26 %).

Folikulární lymfom po třech nebo více liniích systémové léčby

Bezpečnostní údaje ze studie ZUMA-5 popisují zkušenosti s expozicí přípravku Yescarta ve studii fáze 2, v níž bylo 119 pacientů s relabujícím/refrakterním FL léčeno CAR-pozitivními T-buňkami v doporučené dávce podle tělesné hmotnosti. Popsané údaje jsou z 24měsíční analýzy následného sledování, kde medián skutečné doby následného sledování byl 25,9 měsíce (interval 0,3 až 44,3 měsíce).

Nejvýznamnějšími a často se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (77 %), infekce (59 %) a encefalopatie (47 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 45 % pacientů. Nejčastější (≥ 5 %) závažné nežádoucí účinky zahrnovaly encefalopatii (16 %), infekce způsobené blíže neurčenými patogeny (12 %), CRS (12 %) a bakteriální infekce (5 %).

Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky (≥ 5 %) stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly encefalopatii (14 %), infekce způsobené blíže neurčeným patogenem (11 %), CRS (6 %) a bakteriální infekci (5 %). Nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího stupně zahrnovaly lymfopenii (99 %), leukopenii (94 %), neutropenii (92 %), trombocytopenii (34 %) a anemii (33 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly identifikovány u pacientů vystavených přípravku Yescarta ve studii ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) a ZUMA-7 (n = 170) a z postmarketingových hlášení. Tyto účinky jsou uvedeny dle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Yescarta*

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace		
	Velmi časté	Infekce způsobené blíže neurčenými patogeny Virová infekce Bakteriální infekce
	Časté	Mykotická infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Velmi časté	Febrilní neutropenie [#] Neutropenie [#] Lymfopenie [#] Leukopenie [#] Anemie [#] Trombocytopenie [#]
	Časté	Koagulopatie ^a
Poruchy imunitního systému		
	Velmi časté	Syndrom z uvolnění cytokinů Snížené hladiny imunoglobulinů ^b

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
	Časté	Hypersenzitivita
	Méně časté	Hemofagocytická lymfohistiocytóza**
Poruchy metabolismu a výživy		
	Velmi časté	Hyponatremie [#] Hypofosfatemie [#] Hyperurikemie ^{#***} Hyperglykemie [#] Snížená chuť k jídlu ^c
	Časté	Hypokalemie [#] Hypokalcemie [#] Hypoalbuminemie [#] Dehydratace ^d Snížení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy		
	Velmi časté	Delirium ^y Insomnie
	Časté	Úzkost Afektivní porucha ^f
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Encefalopatie ^g Tremor ^h Bolest hlavy ⁱ Závrat ^j
	Časté	Ataxie ^k Záchvaty, včetně status epilepticus Hemiparéza Obrna lícniho nervu ^l Periferní neuropatie ^m Myoklonus
	Méně časté	Kvadruplegie Edém míchy Myelitida Dyskalkulie
Srdeční poruchy		
	Velmi časté	Tachykardie ⁿ Arytmie ^o
	Časté	Srdeční zástava Srdeční selhání ^p
Cévní poruchy		
	Velmi časté	Hypotenze ^q Hypertenze
	Časté	Trombóza ^r
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Velmi časté	Kašel ^s
	Časté	Respirační selhání ^t Hypoxie ^u Pleurální výpotek Plicní edém Dyspnoe ^v Nosní záněť ^w

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy		
	Velmi časté	Zvracení Průjem ^x Zácpa Bolest břicha ^y Nauzea
	Časté	Dysfagie ^{****} Sucho v ústech ^z
Hepatobiliární poruchy		
	Velmi časté	Zvýšení aminotransferáz ^{aa}
	Časté	Hyperbilirubinemie ^{bb}
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
	Velmi časté	Vyrážka ^{cc}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
	Velmi časté	Motorická dysfunkce ^{dd} Muskuloskeletální bolest ^{ec}
	Méně časté	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		
	Časté	Porucha funkce ledvin ^{ff}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Velmi časté	Horečka ^{gg} Edém ^{hh} Únava ⁱⁱ Zimnice
	Časté	Bolest
	Méně časté	Syndrom multiorgánové dysfunkce
Poruchy oka		
	Časté	Porucha zraku ^{jj}

* Nežádoucí účinky léku byly identifikovány ze sdružené analýzy 397 dospělých pacientů léčených přípravkem Yescarta ve studiích ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7 a ze zkušeností po uvedení na trh.

** Hemofagocytární lymfohistiocytóza byla hlášena při sledování CRS.

*** Hyperurikemie byla identifikována ze sdružené analýzy 227 dospělých pacientů léčených přípravkem Yescarta ve studiích ZUMA-1 a ZUMA-5.

**** Dysfagie byla hlášena při sledování neurologické toxicity a encefalopatie.

Frekvence založena na laboratorním parametru 3. nebo vyššího stupně.

- Koagulopatie zahrnuje koagulopatii, snížený fibrinogen v krvi, zvýšený fibrinogen v krvi, diseminovanou intravaskulární koagulaci, hypofibrinogenemii, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, sníženou hladinu protrombinu, prodloužený protrombinový čas
- Snížená hladina imunoglobulinů zahrnuje snížený imunoglobulin G v krvi, hypogamaglobulinemii
- Snížená chuť k jídlu zahrnuje sníženou chuť k jídlu, hypofagii
- Dehydratace zahrnuje dehydrataci, hypovolemii
- Delirium zahrnuje delirium, agitovanost, bludy, dezorientaci, halucinace, neklid
- Afektivní porucha zahrnuje impulzivní chování, změnu nálady, depresi, panickou ataku
- Encefalopatie zahrnuje encefalopatii, agrafii, změnu stavu vědomí, amnézii, afázii, afonii, apraxii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, snížený stupeň vědomí, poruchu pozornosti, dysartrii, dysgrafii, dyskinezi, dyspraxii, hypersomnii, neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk, letargii, leukoencefalopatii, ztrátu vědomí, poruchu paměti, duševní poruchy, změny duševního stavu, metabolickou encefalopatii, neurotoxicitu, pomalou řeč, somnolenci, poruchu řeči, stupor, toxickou encefalopatii
- Tremor zahrnuje tremor, titubaci hlavy
- Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, nepříjemné pocity v hlavě, tenzní bolest hlavy
- Závrať zahrnuje závrať, posturální závrať, presynkopu, synkopu, vertigo
- Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu rovnováhy, poruchu chůze
- Obrna lícního nervu zahrnuje obrnu lícního nervu, parézu lícního nervu
- Periferní neuropatie zahrnuje periferní neuropatii, alodynii, cervikální radikulopatii, hyperestezii, hypestezii, lumbární radikulopatii, parestezii, periferní senzickou neuropatii, obrnu nervus peroneus
- Tachykardie zahrnuje tachykardii, syndrom posturální ortostatické tachykardie, sinusovou tachykardii
- Arytmie zahrnuje arytmiu, fibrilaci síní, flutter síní, atrioventrikulární blok, bradykardii, blokádu pravého Tawarova raménka, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, extrasystoly, zrychlenou srdeční činnost, nepravidelnou srdeční činnost, sinusovou bradykardii, supraventrikulární extrasystoly, supraventrikulární tachykardii, ventrikulární arytmiu, ventrikulární extrasystoly, ventrikulární tachykardii
- Srdeční selhání zahrnuje srdeční selhání, akutní selhání levé komory, sníženou ejekční frakci, stresovou kardiomyopatii
- Hypotenze zahrnuje hypotenzi, syndrom kapilárního úniku, diastolickou hypotenzi, hypoperfuzi, ortostatickou hypotenzi

- r. Trombóza zahrnuje trombózu, trombózu axilární žíly, trombózu brachiocefalické žíly, hlubokou žilní trombózu, okluzi zdravotnického prostředku, embolii, trombózu v. jugularis, periferní embolii, periferní ischemii, plicní embolii, trombózu lienální žíly, trombózu ve zdravotnickém prostředku
- s. Kašel zahrnuje kašel, produktivní kašel, syndrom kašle horních cest dýchacích
- t. Respirační selhání zahrnuje respirační selhání, akutní respirační selhání
- u. Hypoxie zahrnuje hypoxii, sníženou saturaci kyslíkem
- v. Dyspnoe zahrnuje dyspnoe, námahovou dyspnoe
- w. Nosní zánět zahrnuje alergickou rýmu, rinoreu
- x. Průjem zahrnuje průjem, kolitidu, enteritidu
- y. Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, břišní diskomfort, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost, dyspepsii, epigastrický diskomfort
- z. Sucho v ústech zahrnuje sucho v ústech, suché rty
- aa. Zvýšené aminotransferázy zahrnují zvýšené aminotransferázy, zvýšenou alaninaminotransferázu, zvýšenou aspartátaminotransferázu, zvýšené jaterní enzymy, hypertransaminasemii
- bb. Hyperbilirubinemie zahrnuje hyperbilirubinemii, zvýšený bilirubin v krvi
- cc. Vyrážka zahrnuje vyrážku, vyrážku v místě aplikace, dermatitidu, alergickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, erytém, pruritus, erytematózní vyrážku, makulární vyrážku, makulo-papulární vyrážku, pruritickou vyrážku, pustulózní vyrážku, kopřivku
- dd. Motorická dysfunkce zahrnuje motorickou dysfunkci, mimovolní svalové kontrakce, svalovou rigiditu, svalové spazmy, svalovou spasticitu, natažení svalu, svalovou ztuhlost, svalové záškuby, svalovou slabost
- ee. Muskuloskeletální bolest zahrnuje muskuloskeletální bolest, artralgií, artróza, bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, bolest v tříslech, muskuloskeletální bolest hrudníku, myalgií, bolest krku, osteoartróza, bolest v končetině
- ff. Porucha funkce ledvin zahrnuje akutní poruchu funkce ledvin, zvýšení kreatininu v krvi, selhání ledvin
- gg. Horečka zahrnuje hypertermii, pyrexii
- hh. Edém zahrnuje edém, edém obličeje, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém genitálu, periferní edém, periferní otok, otok
- ii. Únava zahrnuje únavu, astenii, sníženou aktivitu, malátnost
- jj. Porucha zraku zahrnuje poruchu zraku, hemianopii, rozmazané vidění, sníženou ostrost vidění

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7 se CRS vyskytoval u 92 % pacientů. U osmi procent (8 %) pacientů došlo k výskytu CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný, život ohrožující a fatální). Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 12 dnů) a medián trvání byl 7 dnů (rozmezí: 2 až 58 dnů). Devadesát devět procent (99 %) pacientů se z CRS zotavilo. U standardní léčebné terapie (SOCT, *standard of care therapy*) ve studii ZUMA-7 nebyl hlášen žádný CRS.

Ve studii ZUMA-5 se CRS vyskytl u 77 % pacientů. U šesti procent (6 %) pacientů se vyskytl CRS stupně 3 nebo vyššího stupně (závažný, život ohrožující a fatální). Medián doby do nástupu byl 4 dny (rozmezí: 1 až 11 dnů) a medián trvání byl 6 dnů (rozmezí: 1 až 27 dnů). Devadesát devět procent (99 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Nejčastější nežádoucí účinky (≥ 20 %), které mohou být spojené s CRS, zahrnovaly pyrexii (89 %), hypotenzi (50 %), tachykardii (47 %), zimnici (30 %) a hypoxii (24 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly pyrexii (12 %), hypotenzi (5 %), hypoxii (3 %), arytmií (3 %), srdeční selhání (2 %), únavu (2 %), bolest hlavy (2 %), tachykardii (2 %), srdeční zástavu (1 %), dyspnoe (1 %) a tachypnoe (1 %). Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Neurologické nežádoucí účinky

Ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7 se neurologické nežádoucí účinky vyskytovaly u 63 % pacientů. U dvaceti pěti procent (25 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Neurologické toxicity se vyskytly během prvních 7 dnů infuze u 75 % pacientů. Medián doby do nástupu činil 6 dnů (rozmezí: 1 až 133 dnů). Medián trvání činil 10 dnů a k vyřešení došlo během 3 týdnů po infuzi u 66 % pacientů.

Ve studii ZUMA-5 se neurologické nežádoucí účinky vyskytly u 57 % pacientů. U šestnácti procent (16 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Neurologické toxicity se vyskytly během prvních 7 dnů po infuzi u 65 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí: 1 až 177 dnů). Medián trvání byl 14 dnů a k odeznění došlo během 3 týdnů po infuzi u 60 % pacientů.

Nejčastější ($\geq 5\%$) neurologické nežádoucí účinky zahrnovaly encefalopatii (51 %), tremor (28 %) a delirium (14 %). Závažné neurologické nežádoucí účinky hlášené u pacientů zahrnovaly encefalopatii (18 %), tremor (2 %), delirium (2 %), hemiparézu (1 %) a epileptický záchvat (1 %). Ve studii ZUMA-7 byla hlášena encefalopatie a tremor u 49 %, resp. 25 % pacientů léčených přípravkem Yescarta v porovnání s 8 %, resp. 1 % léčených SOCT.

Další neurologické nežádoucí účinky v klinických hodnoceních byly hlášeny méně často a zahrnovaly dysfagii (3 %), myelitidu (0,2 %) a kvadruplegii (0,2 %).

Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Febrilní neutropenie a infekce

Febrilní neutropenie byla po podání infuze přípravku Yescarta pozorována u 10 % pacientů. Infekce se vyskytly u 48 % pacientů. Infekce stupně 3 nebo vyššího (závažné, život ohrožující nebo fatální) se vyskytly u 19 % pacientů. Infekce stupně 3 nebo vyššího způsobené blíže neurčeným patogenem, bakteriální a virové infekce se vyskytly u 12 %, 6 % a 5 % pacientů v uvedeném pořadí. Nejčastějším místem infekce způsobené blíže neurčeným patogenem byly dýchací cesty. Ve studii ZUMA-7 byla hlášena febrilní neutropenie a virová infekce u 2 %, resp. 16 % pacientů léčených přípravkem Yescarta v porovnání s 27 %, resp. 5 % léčenými SOCT. Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Dlouhotrvající cytopenie

Neutropenie (včetně febrilní neutropenie), anemie a trombocytopenie stupně 3 nebo vyššího se vyskytly u 68 %, 31 % a 23 % pacientů v uvedeném pořadí. Dlouhotrvající (přetrvávající či začínající ve 30. dni či déle) neutropenie, trombocytopenie a anemie stupně 3 nebo vyššího se vyskytla u 26 %, 12 % a 6 % pacientů v uvedeném pořadí. Ve studii ZUMA-1 se neutropenie, trombocytopenie a anemie stupně 3 či vyššího po dni 93 vyskytla v době analýzy po 24 měsících sledování u 11 %, 7 % resp. 3 % pacientů. Ve studii ZUMA-7 byla hlášena neutropenie a trombocytopenie stupně 3 nebo vyšší u 94 %, resp. 26 % pacientů léčených přípravkem Yescarta v porovnání s 51 %, resp. 63 % léčenými SOCT. Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie byla hlášena u 15 % pacientů léčených přípravkem Yescarta. Do doby analýzy po 54 měsících mělo za sebou intravenózní podání imunoglobulinu 36 (33 %) ze 108 pacientů ve studii ZUMA-1, ve studii ZUMA-7 dostalo do doby analýzy po uplynutí 23,2 měsíce imunoglobulin intravenózně 28 (16 %) ze 170 pacientů a v době analýzy následného sledování po 24 měsících mělo za sebou intravenózní podání imunoglobulinu 33 (28 %) ze 119 pacientů ve studii ZUMA-5. Ve studii ZUMA-7 byly hlášeny snížené imunoglobuliny u 11 % pacientů léčených přípravkem Yescarta v porovnání s 1 % léčeným SOCT. Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Imunogenita

Imunogenita přípravku Yescarta byla hodnocena pomocí enzymové imunoanalýzy na imunosorbentech (ELISA) pro detekci vazebných protilátek proti FMC63, původní protilátce anti-CD19 CAR. Jedenáct z 278 pacientů (4 %) mělo před léčbou přípravkem Yescarta pozitivní test na protilátky anti-FMC63 ve studii ZUMA-1 a ZUMA-7 a 1 pacient (1 %) ve studii ZUMA-7, který měl před léčbou negativní test, měl po léčbě pozitivní výsledek screeningovým testem ELISA. Výsledky konfirmační buněčné analýzy s působením řádně složené a exprimované extracelulární části CAR (ScFv, hinge a linker) prokázaly, že všichni pacienti léčení přípravkem Yescarta, kteří měli pozitivní výsledek ve screeningovém testu ELISA, měli negativní protilátky ve všech testovaných časových bodech. Neexistuje žádný důkaz, že by u těchto pacientů byla změněna kinetika iniciální expanze a persistence přípravku Yescarta, ani bezpečnost či účinnost přípravku Yescarta. Ve studii ZUMA-5 bylo 13 ze 116 pacientů (11 %) testováno pozitivně na protilátky na základě screeningové analýzy ELISA před léčbou přípravkem Yescarta a 2 pacienti, kteří měli negativní výsledky před léčbou, měli pozitivní výsledky testu po léčbě. Výsledky potvrzující buněčné analýzy prokázaly, že všichni pacienti léčení přípravkem Yescarta, kteří měli pozitivní výsledek analýzy ELISA, byli negativní na protilátky před léčbou, během ní a i po ní.

Zvláštní populace

U pacientů ve věku ≥ 75 let jsou s přípravkem Yescarta pouze omezené zkušenosti. Obecně byly u pacientů ≥ 65 let a u pacientů < 65 let léčených přípravkem Yescarta bezpečnost a účinnost podobné. Výsledky byly shodné u pacientů s Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 1 i mezi pohlavími.

Postmarketingové sledování

Nežádoucí účinky hlášené v postmarketingovém sledování zahrnují status epilepticus (0,3 %), otok míchy a ICANS.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Neexistují žádné údaje ohledně příznaků předávkování přípravkem Yescarta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX70

Mechanismus účinku

Přípravek Yescarta, imunoterapeutický přípravek vytvořený z geneticky modifikovaných autologních T-buněk, se váže na nádorové buňky a normální B-buňky exprimující CD19. Po spojení anti-CD19 CAR T-buňky s cílovými buňkami exprimujícími CD19 aktivují kostimulační domény CD28 a CD3-zeta downstream signální kaskády, což vede u T-buněk k aktivaci, proliferaci, získání efektorových funkcí a k sekreci zánětlivých cytokinů a chemokinů. Tato kaskáda vede k apoptóze a nekróze cílových buněk exprimujících CD19.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické odpovědi byly hodnoceny po podání infuze přípravku Yescarta prostřednictvím měření přechodného zvýšení cytokinů, chemokinů a dalších molekul v krvi po dobu 4 týdnů. Analyzovaly se hladiny cytokinů a chemokinů, jako je IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ a IL2R α . Maximální zvýšení bylo pozorováno během prvních 14 dnů po infuzi a hladiny se obecně navrátily k výchozím hodnotám během 28 dnů.

Analýzy provedené za účelem identifikace souvislostí mezi hladinami cytokinů a incidencí CRS nebo neurologických příhod ukázaly, že vyšší hladiny po infuzi (maximální hladina a AUC v 1. měsíci) několika imunomodulačních a prozánětlivých analytů korelovaly s neurologickými nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího a s CRS stupně 3 nebo vyššího ve studii ZUMA-1, ZUMA-7 a ZUMA-5.

Vzhledem k „on-target, off-tumor“ účinku přípravku Yescarta se dá očekávat, že po léčbě dojde k výskytu aplazie B-buněk. Ze 73 pacientů s hodnotitelnými vzorky při vstupu do studie mělo 40 % ve studii ZUMA-1 detekovatelné B-buňky; aplazie B-buněk pozorovaná u většiny pacientů při vstupu do

studie byla připisována předchozím terapiím. Po léčbě přípravkem Yescarta se podíl pacientů s detekovatelnými B-buňkami snížil: 20 % mělo detekovatelné B-buňky ve 3. měsíci a 22 % v 6. měsíci. Zahájení obnovy B-buněk bylo poprvé zaznamenáno v 9. měsíci, kdy mělo 56 % pacientů detekovatelné B-buňky. Tento trend obnovy pokračoval dále, kdy 64 % pacientů mělo detekovatelné B-buňky v 18. měsíci a 77 % ve 24. měsíci. Mezi 141 pacienty ve studii ZUMA-7 s hodnotitelnými vzorky při vstupu do studie mělo 57 % detekovatelné B-buňky. Po léčbě přípravkem Yescarta se podíl pacientů s detekovatelnými B-buňkami snížil: 38 % mělo detekovatelné B-buňky ve 3. měsíci a 41 % mělo detekovatelné B-buňky v 6. měsíci. Zahájení obnovy B-buněk bylo zjevné v 9. měsíci, když 58 % mělo detekovatelné B-buňky. Tento trend obnovy B-buněk dále pokračoval, když 64 % pacientů mělo detekovatelné B-buňky v 18. měsíci a 84 % pacientů mělo detekovatelné B-buňky ve 24. měsíci. Mezi 113 pacienty s FL s hodnotitelnými vzorky při vstupu do studie ZUMA-5 mělo 75 % pacientů detekovatelné B-buňky. Po léčbě přípravkem Yescarta se podíl pacientů s detekovatelnými B-buňkami snížil: 40 % pacientů mělo detekovatelné B-buňky ve 3. měsíci. Obnova B-buněk byla zaznamenána v průběhu doby, kdy mělo 61 % pacientů detekovatelné B-buňky ve 24. měsíci. Pacienti po progresi nebyli povinni pokračovat ve sledování, takže většina pacientů s hodnotitelnými vzorky reagovala na léčbu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní DLBCL, PMBCL a DLBCL původem z folikulárního lymfomu po dvou či více liniích systémové léčby (ZUMA-1)

Přípravkem Yescarta bylo v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii fáze 1/2 léčeno celkem 108 pacientů s r/r agresivním NHL z B-buněk. Účinnost byla stanovena u 101 pacientů ve fázi 2, včetně pacientů s histologicky potvrzeným DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) nebo DLBCL původem z folikulárního lymfomu (n = 16) na základě klasifikace WHO z roku 2008. U DLBCL byli ve studii ZUMA-1 zahrnuti pacienti s DLBCL NOS, s jinými subtypy DLBCL a HGBL na základě klasifikace WHO z roku 2016. Čtyřicet sedm pacientů bylo hodnotitelných na stav MYC, BCL-2 a BCL-6. U třiceti bylo shledáno, že mají dvojitou expresi DLBCL (nadměrná exprese MYC i proteinu BCL-2); u 5 bylo zjištěno, že mají HGBL s přeskupením genů *MYC*, *BCL-2* nebo *BCL-6* (double- a triple-hit); a u 2 bylo zjištěno, že mají HGBL jinak nespecifikovaný. Šedesát šest pacientů bylo hodnotitelných na klasifikaci původu buněk (B-buňky typu zárodečného centra [GCB] nebo typ aktivovaných B-buněk [ABC]). Z toho 49 pacientů mělo typ GCB a 17 pacientů mělo typ ABC.

Zařazeni byli pacienti ve věku ≥ 18 let s refrakterním onemocněním definovaným jako progresivní onemocnění (*progressive disease*, PD) nebo stabilní onemocnění (*stable disease*, SD) jakožto nejlepší odpověď na poslední linii léčby nebo jako progresse onemocnění do 12 měsíců po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Pacienti, kteří nereagovali na chemoterapii nebo u nichž došlo k relapsu po dvou či více liniích systémové léčby, byli obecně nevhodní k transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Pacienti museli být v minulosti léčeni alespoň anti-CD20 protilátkovou terapií a režimem obsahujícím antracyklin. Pacienti s lymfomem CNS, alogenní transplantací kmenových buněk (SCT) v anamnéze nebo s předchozí terapií anti-CD19 CAR T-buňkami nebo jinak geneticky modifikovanými T-buňkami byli ze studie vyloučeni. Pacienti s poruchami CNS (jako jsou záchvaty nebo cerebrovaskulární ischemie) v anamnéze, se srdeční ejekční frakcí nižší než 50 % nebo se saturací kyslíkem při dýchání pokojového vzduchu nižší než 92 % či s autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou imunosupresi nebyli zařazeni. Medián délky sledování činil 63,1 měsíce (ještě probíhá). Souhrn demografií pacientů je uveden v tabulce 4.

Tabulka 4: Souhrn demografických údajů pro studii ZUMA-1 fáze 2 (12měsíční analýza)

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (ITT) Kohorta 1 + 2 (n = 111)	Všichni léčeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (n = 101)
<i>Věk (roky)</i>		
Medián (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (ITT) Kohorta 1 + 2 (n = 111)	Všichni léčení (mITT) Kohorta 1 + 2 (n = 101)
Mužské pohlaví	69 %	67 %
<i>Rasa</i>		
Běloši	85 %	86 %
Asiati	4 %	3 %
Černoši	4 %	4 %
<i>Status ECOGs</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Střední počet předchozích terapií (min, max)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Pacienti s onemocněním refrakterním na ≥ 2 předchozí linie léčby	77 %	76 %
Pacienti s relapsem do 1 roku po ASCT	20 %	21 %
Pacienti s mezinárodním prognostickým indexem 3/4	46 %	46 %
Pacienti onemocnění III/IV stadia	85 %	85 %

Přípravek Yescarta byl podán jako jednorázová infuze o cílové dávce 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg po lymfodeplečním chemoterapeutickém režimu 500 mg/m² intravenózního cyklofosfamidu a 30 mg/m² intravenózního fludarabinu 5., 4. a 3. den před podáním přípravku Yescarta. Překlenovací chemoterapie mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií nebyla povolena. Všichni pacienti byli hospitalizováni a sledováni po dobu minimálně 7 dnů od podání infuze přípravku Yescarta.

Ze 111 pacientů, kteří podstoupili leukaferézu, obdrželo 101 přípravku Yescarta. Devět pacientů nebylo léčeno, primárně z důvodu progresivního onemocnění nebo výskytu závažných nežádoucích příhod po zařazení do studie a před podáním buněk. Jeden ze 111 pacientů přípravek nedostal kvůli výrobnímu selhání. Medián doby od leukaferézy do doručení přípravku byl 17 dnů (rozmezí: 14 až 51 dnů) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 24 dnů (rozmezí: 16 až 73 dnů). Medián velikosti dávky byl $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buněk/kg. Populace ITT byla definována jako všichni pacienti, jimž byla provedena leukaferéza, populace mITT byla definována jako všichni pacienti léčení přípravkem Yescarta.

Primárním cílovým parametrem byla míra objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR). Sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání odpovědi (*duration of response*, DOR), celkové přežití (*overall survival*, OS) a závažnost nežádoucích příhod. Předem bylo určeno, že se ORR bude testovat u prvních 92 léčených pacientů, a její hodnota byla významně vyšší než předem daná míra 20 % ($P < 0,0001$).

V primární analýze založené na populaci mITT (minimální doba sledování 6 měsíců) činila ORR 72 % a míra kompletní odpovědi (*complete response*, CR) činila 51 %, dle stanovení nezávislou hodnotící komisí. V následné analýze po 12 měsících (tabulka 5) činila ORR 72 % a míra CR byla 51 %. Medián doby do odpovědi byl 1,0 měsíc (rozmezí: 0,8 až 6,3 měsíců). DOR bylo delší u pacientů, kteří dosáhli CR, v porovnání s pacienty, jejichž nejlepší odpovědí byla částečná odpověď (*partial response*, PR). Z 52 pacientů, kteří dosáhli CR, mělo 7 pacientů SD a 9 mělo PR při úvodním hodnocení nádoru a ke změně na CR došlo až po 6,5 měsících. Výsledky ORR v rámci PMBCL a DLBCL původem z folikulárního lymfomu byly v obou případech 88 %. Míry CR byly 75 % a 56 %. Ze 111 pacientů v populaci ITT činilo ORR 66 % a CR bylo 47 %. Další výsledky byly v souladu s výsledky u populace mITT.

Při následné analýze po 24 měsících provedené u populace mITT (výsledky od nezávislé hodnotící komise) byly hodnoty ORR a výskyt CR 74 % resp. 54 %. Medián času do odpovědi činil 1,0 měsíce (rozmezí: 0,8 až 12,2 měsíce). DOR byla delší u pacientů s CR než u těch, kteří dosáhli maximálně PR (tabulka 5). Z 55 pacientů, kteří dosáhli CR, jich při vstupním posouzení tumoru sedm vykazovalo SD a deset PR, a k CR došlo nejpozději 12 měsíců po infuzi přípravku Yescarta. Mediány trvání odpovědi

a OS nebyly dosaženy (tabulka 5). Při analýze po 36 měsících (medián sledování ve studii 39,1 měsíce) byl medián OS 25,8 měsíce, přičemž 47 pacientů (47 %*) bylo stále naživu. Při analýze po 48 měsících (medián sledování ve studii 51,1 měsíce) byl medián OS 25,8 měsíce, přičemž 43 pacientů (44 %*) bylo stále naživu. Při analýze po 60 měsících (medián sledování ve studii 63,1 měsíce) byl medián OS 25,8 měsíce, přičemž 42 pacientů (43 %*) bylo stále naživu.

*Kaplanův-Meierův odhad 3leté, 4leté a 5leté míry OS byl 47 %, 44 %, resp. 43 %.

Ve fázi 1 studie ZUMA-1 bylo léčeno 7 pacientů. Pět pacientů reagovalo na léčbu, včetně 4 CR. Při následné analýze po 12 měsících trvala u třech pacientů CR, a to 24 měsíců po infuzi přípravku Yescarta. Při následné analýze po 24 měsících CR u těchto třech pacientů stále trvala, a to 30 až 35 měsíců po infuzi přípravku Yescarta.

Tabulka 5: Souhrn výsledků účinnosti pro studii ZUMA-1 fáze 2 (analýza po 12 měsících, nezávislá hodnotící komise)

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (ITT) Kohorta 1 + 2 (n = 111)		Všichni léčení (mITT) Kohorta 1 + 2 (n = 101)	
	12měs. analýza	24měs. analýza	12měs. analýza	24měs. analýza
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Trvání odpovědi ^a , medián (rozmezí) v měsících	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Trvání odpovědi ^a , CR, medián (rozmezí) v měsících	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Celkové přežití (OS), medián (měsíce) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
OS po 6 měsících (%) [95% CI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
OS po 9 měsících (%) [95% CI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
OS po 12 měsících (%) [95% CI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
OS po 24 měsících [95% CI]	Nevztahuje se	47,7 (38,2; 56,7)	Nevztahuje se	50,5 (40,4; 59,7)

NE = nelze odhadnout (nebylo dosaženo);

a. Trvání odpovědi bylo cenzorováno v době SCT u pacientů, kteří dostávali SCT během odpovědi.

Poznámka: Medián doby sledování byl 15,1 měsíců u 12měsíční analýzy a 27,1 měsíce u 24měsíční analýzy. Celkové přežití je doba od data leukaferézy (ITT) nebo infuze přípravku Yescarta (mITT) do úmrtí bez ohledu na příčinu.

SCHOLAR-1

Byla provedena retrospektivní, sdružená analýza výsledků u pacientů s refrakterním agresivním NHL (n = 636) (Crump et al., 2017) pro potvrzení předem specifikované kontrolní míry odpovědi 20 % a historického kontextu pro interpretaci výsledků studie ZUMA-1. Analýza zahrnovala pacienty, kteří nereagovali (SD nebo PD) na poslední linii léčby nebo u nich došlo k relapsu do 12 měsíců od ASCT. Byla hodnocena odpověď a přežití po léčbě dostupným léčebným standardem. ORR činila 26 % [95% CI (21, 31)] a míra CR byla 7 % [95% CI (3, 15)], s mediánem OS 6,3 měsíců.

DLBCL a HGBL, které relabují do 12 měsíců po dokončení první linie chemoimunoterapie nebo jsou na ni refrakterní (ZUMA-7)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Yescarta u dospělých pacientů s r/r velkobuněčným B-lymfomem (LBCL) byly demonstrovány v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3 (ZUMA-7). U zařazených pacientů byly na základě klasifikace WHO 2016 převážně diagnostikovány podtypy onemocnění DLBCL a HGBL a všichni pacienti již dostali chemoterapii první linie obsahující rituximab a antracyklin. Celkem 359 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k podání jedné infuze přípravku Yescarta, nebo k SOCT (definované jako 2 až 3 cykly standardní chemoimunoterapie [R-ICE, R-DHAP, nebo R-DHAX, R-ESHAP, nebo R-GDP] a následnému podání léčby vysokými dávkami [HDT] a ASCT u pacientů, u kterých došlo k odpovědi na léčbu).

Randomizace byla stratifikována podle odpovědi na léčbu první linie (primárně refrakterní vs. relaps do ≤ 6 měsíců po léčbě první linie vs. relaps za > 6 a ≤ 12 měsíců po léčbě první linie) a podle mezinárodního prognostického indexu (IPI) druhé linie upraveného podle věku (0 až 1 vs. 2 až 3), jak byl zhodnocen v době screeningu. Ze studie byli vyloučeni pacienti po HSCT, pacienti s detekovatelnými maligními buňkami v mozkomíšním moku či s mozkovými metastázami, se stavem výkonnosti podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 nebo vyšším a pacienti s jakýmkoli lymfomem centrálního nervového systému v anamnéze. Pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi byli vyloučeni, avšak pacienti s nekomplikovanou infekcí močových cest a nekomplikovanou bakteriální faryngitidou byli zařazeni, pokud odpovídali na aktivní léčbu.

Po lymfodepleční chemoterapii byl přípravek Yescarta podán v jedné intravenózní infuzi s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg (maximální dávka: 2×10^8 buněk). Lymfodepleční režim sestával z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 intravenózně a fludarabinu 30 mg/m^2 intravenózně; oba přípravky byly podávány v 5., 4. a 3. dnu před podáním přípravku Yescarta. Chorobu nemodifikující překlenovací léčba omezená na kortikosteroidy mohla být podána mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií u pacientů s vysokou zátěží onemocněním ve screeningu.

V celkové populaci hodnocené ve studii byl medián věku 59 let (rozmezí: 21 až 81 let); 66 % byli muži a 83 % byli běloši. Sedmdesát čtyři procent pacientů mělo primárně refrakterní LBCL a u 26 % pacientů došlo k relapsu do 12 měsíců po léčbě první linie. Pacienti měli skóre IPI druhé linie upravené podle věku 0-1 (55 %) nebo 2-3 (45 %) a status výkonnosti podle ECOG 0 (54 %) nebo 1 (46 %). Medián trvání účasti ve studii byl 24,9 měsíců.

Pacienti v ramenech s přípravkem Yescarta a se SOCT byli kategorizováni jako DLBCL NOS/bez další možné klasifikace (126, resp. 120 pacientů); DLBCL vznikající z folikulárního lymfomu (19, resp. 27 pacientů); HGBL s aberacemi *MYC*, *BCL2* a/nebo *BCL6* (double a triple-hit) (31, resp. 25 pacientů) nebo HGBL NOS (1 pacient v rameni se SOCT); zbývající pacienti byli kategorizováni jako nepotvrzený, chybějící nebo jiný.

Ze 180 pacientů randomizovaných k podání přípravku Yescarta podstoupilo 178 leukaferézu a 170 bylo léčeno přípravkem Yescarta. Z léčených pacientů dostalo 60 (33 %) překlenující léčbu kortikosteroidy. Nedošlo k žádným výrobním závadám. Osm pacientů (4 %) nebylo léčeno po leukaferéze hlavně v důsledku progredujícího onemocnění, závažných nežádoucích účinků či úmrtí. Medián doby od leukaferézy do uvolnění přípravku byl 13 dnů (rozmezí: 10 až 24 dnů), a od leukaferézy do infuze přípravku Yescarta byl 26 dnů (rozmezí: 16 až 52 dnů). Medián dávky byl $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buněk/kg. Všech 170 pacientů, kteří dostali přípravek Yescarta, bylo monitorováno ve zdravotnickém zařízení po dobu minimálně 7 dnů. Ze 179 pacientů randomizovaných k SOCT dostalo 36 % HDT-ASCT a 56 % pacientů dostalo buněčnou imunoterapii poté, co po randomizaci k SOCT nešlo k odpovědi nebo došlo k relapsu.

Primární cílový parametr bylo přežití bez příhod (EFS) stanovené zaslepeným centrálním hodnocením. Souhrn výsledků účinnosti v celkové populaci je uveden v tabulce 6 a Kaplanova-Meierova křivka EFS je uvedena na obrázku 1. EFS ve 24 měsících bylo 40,5 % [95% CI: 33,2; 47,7] v rameni s přípravkem Yescarta a 16,3 % [95% CI: 11,1; 22,2] v rameni se SOCT. Medián doby přežití bez progresu (PFS) byl v rameni s přípravkem Yescarta 14,7 měsíce (95% CI: 5,4; NE) v porovnání s 3,7 měsíce (95% CI: 2,9; 5,3) v rameni se SOCT (HR: 0,490 [95% CI: 0,368; 0,652]). Shodná účinnost byla pozorována napříč vybranými poskupinami včetně odpovědi na léčbu první linie, skóre IPI druhé linie upraveného na věk, statutu výkonnosti podle ECOG, věku, stavu dvojí exprese lymfomu a subtypu HGBL onemocnění. V předem specifikované předběžné analýze v době primární analýzy EFS nebyly údaje o celkovém přežití dostatečné. U pacientů s HGBL bylo podle centrální laboratoře u přípravku Yescarta demonstrováno zlepšení EFS v porovnání se SOCT (HR: 0,285 [95% CI: 0,137; 0,594]). ORR byla 81 % (95% CI: 62,5 %; 92,5 %) a výskyt CR byl 68 % (95% CI: 48,6 %; 83,3 %) u pacientů léčených přípravkem Yescarta v porovnání se 42 % (95% CI: 23,4 %; 63,1 %), resp. 23 % (95% CI: 9,0 %; 43,6 %) v rameni se SOCT.

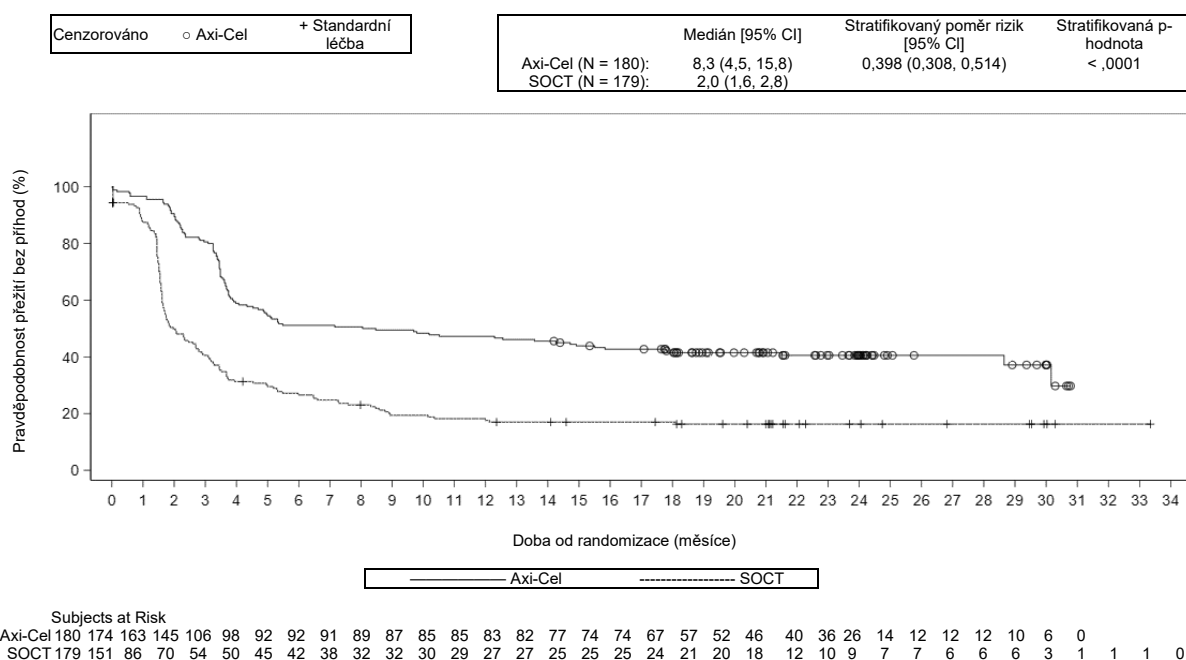
Tabulka 6. Souhrn výsledků účinnosti ve studii ZUMA-7 (primární analýza)

	Yescarta n = 180	Standardní léčba; n = 179
Přežití bez příhod		
Počet příhod (%)	108 (60)	144 (80)
Medián, měsíce [95% CI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifikovaný poměr rizik [95% CI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifikovaná p-hodnota v log-rank testu	< 0,0001	
Výskyt objektivních odpovědí (%) [95% CI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Poměr šancí [95% CI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratifikovaná p-hodnota v CMH testu	< 0,0001	
Výskyt kompletních odpovědí (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Výskyt částečných odpovědí (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

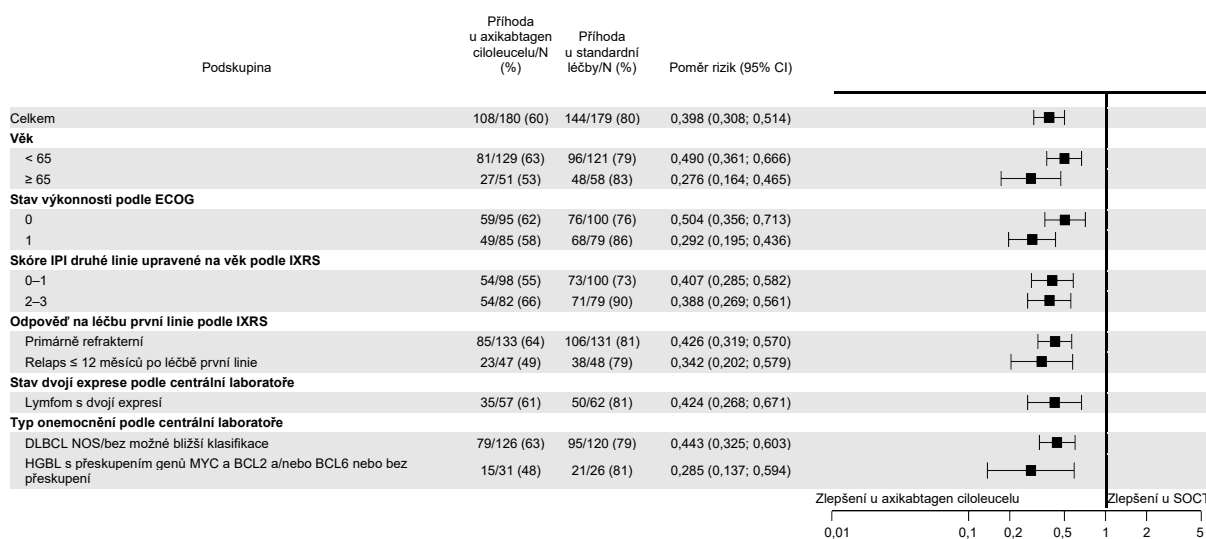
CI, interval spolehlivosti; NE, nelze odhadnout; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplanova-Meierova metoda

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhod ve studii ZUMA-7



Obrázek 2. Lesní graf (*forest plot*) přežití bez příhod ve vybraných podskupinách ve studii ZUMA-7



CI, interval spolehlivosti; IxRS, interaktivní hlasový/webový odpovědní systém.

Typ onemocnění podle centrální laboratoře byl potvrzen u 303 z 359 pacientů. Zbývající pacienti byli kategorizováni podle centrální laboratoře jako nepotvrzení, chybějící nebo jiní.

Relabující nebo refrakterní FL po třech nebo více liniích systémové léčby (ZUMA-5)

Účinnost a bezpečnost přípravku Yescarta u dospělých pacientů s FL byly hodnoceny v otevřené multicentrické studii fáze 2 s jedním ramenem u pacientů s r/r FL na základě klasifikace WHO z roku 2016.

Zařazeni byli pacienti ve věku ≥ 18 let s refrakterním onemocněním po 2 nebo více předchozích liniích léčby. Předchozí léčba musela obsahovat monoklonální protilátku proti CD20 kombinovanou s alkylačním činidlem (protilátka proti CD20 jako jediný přípravek se z hlediska zařazení nepočítala jako linie léčby). Pacienti se stabilním onemocněním (SD) (bez relapsu) > 1 rok od dokončení poslední léčby nebyli považováni za způsobilé. Pacienti s lymfomem CNS, alogenní transplantací kmenových buněk (SCT) v anamnéze nebo s předchozí terapií anti-CD19 CAR nebo jinak geneticky modifikovanými T-buňkami byli ze studie vyloučeni. Pacienti s poruchami CNS (jako jsou záchvaty anebo cerebrovaskulární ischemie) v anamnéze, s levou ventrikulární srdeční ejekční frakcí nižší než 50 % nebo se saturací kyslíkem při dýchání pokojového vzduchu nižší než 92 % či s autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou imunosupresi nebyli zařazeni. Studie vyloučila pacienty s aktivními nebo závažnými infekcemi a pacienty s FL stupně 3b. Skutečná délka sledování činila 25,9 měsíce (rozmezí: 0,3 až 44,3 měsíce, stále probíhá). Souhrn demografických údajů pacientů je uveden v tabulce 7.

V době primární analýzy bylo zařazeno celkem 122 pacientů s FL (tj. *podstoupilo leukaferézu*), včetně 75 pacientů, kteří absolvovali 3 nebo více linií předchozí léčby. V období mezi datem ukončení příjmu dat pro primární analýzu a datem ukončení příjmu dat pro 24měsíční analýzu sledování nebyl žádný další pacient s FL zařazen ani léčen přípravkem Yescarta.

Tabulka 7: Souhrn demografických údajů pro pacienty s FL ve studii ZUMA-5 (24měsíční analýza)

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (n = 122)	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza s ≥ 3 liniemi léčby (n = 75*)
<i>Věk (roky)</i>		
Medián (min, max)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (n = 122)	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza s ≥ 3 liniemi léčby (n = 75*)
Mužské pohlaví	60 %	63 %
<i>Rasa</i>		
Běloši	93 %	93 %
Asijci	2 %	4 %
Černoši	2 %	1 %
<i>Status ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Velká nádorová masa, jak ji definují kritéria GELF	52 %	57 %
Střední počet předchozích terapií (min, max)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacienti s onemocněním refrakterním na ≥ 2 předchozí linie léčby	30 %	24 %
Pacienti s onemocněním stadia III/IV	86 %	86 %
Pacienti s předchozí transplantací autologních kmenových buněk	25 %	29 %
Předchozí inhibitor PI3K	26 %	40 %
Doba od první léčby kombinovanou chemoterapií proti CD20 do recidivy < 24 měsíců	54 %	51 %

* Všichni pacienti s lokálně potvrzenou diagnózou včetně 60 pacientů s centralizovanou potvrzenou diagnózou. Počet pacientů, jimž byla provedena leukaferéza (n = 75) a počet léčených pacientů (n = 73).

Přípravek Yescarta byl podán jako jednorázová infuze o cílové dávce 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg po lymfodeplečním chemoterapeutickém režimu 500 mg/m^2 intravenózního cyklofosfamidu a 30 mg/m^2 intravenózního fludarabinu, oba podávány 5., 4. a 3. den před podáním přípravku Yescarta. Všichni pacienti byli hospitalizováni a sledováni po dobu minimálně 7 dnů od podání infuze přípravku Yescarta. Podávání a sledování přípravku Yescarta je ve studii ZUMA-5 a ZUMA-1 shodné.

Primární analýza byla provedena v době, kdy nejméně 80 po sobě zařazených pacientů s FL mělo minimální dobu následného sledování 12 měsíců od hodnocení první odpovědi. Primárním cílovým parametrem bylo ORR. Sekundární cílové parametry zahrnovaly míru CR, ORR a CR u pacientů, kteří absolvovali 3 nebo více linií předchozí léčby, DOR, OS a PFS a incidenci nežádoucích příhod. Tři ze 122 pacientů s FL zařazených v době primární analýzy nebyli léčeni, primárně kvůli nezpůsobilosti, případně kvůli tomu, že došlo před léčbou k CR nebo úmrtí. 24měsíční analýza sledování byla provedena v době, kdy mělo nejméně 80 pacientů s FL minimální dobu následného sledování 24 měsíců od infuze.

Podle 24měsíční analýzy sledování u žádných dalších pacientů nebyla provedena leukaferéza a nebyli léčeni přípravkem Yescarta. Nedošlo k žádným výrobním závadám. Medián od leukaferézy do propuštění přípravku byl 12 dnů (rozmezí: 10 až 37 dnů), od leukaferézy do dodání přípravku 17 dnů (rozmezí: 13 až 72 dnů) a od leukaferézy do infuze přípravku Yescarta 27 dnů (rozsah: 19 až 330 dnů). Medián dávky byl $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T buněk/kg.

V době ukončení sběru údajů pro primární analýzu bylo zařazeno 122 pacientů s FL. Mezi 75 zařazenými pacienty s FL, kteří absolvovali 3 nebo více linií předchozí terapie, byla ORR 91 % a míra CR 77 %.

24měsíční analýza sledování byla provedena u 122 zařazených pacientů s FL z nichž 119 bylo léčeno přípravkem Yescarta. Mezi 122 zařazenými pacienty s FL bylo 75 těch, kteří absolvovali 3 nebo více linií předchozí terapie, přičemž ORR byla 91 % a míra CR 77 %. Medián doby do odpovědi byl 1 měsíc (rozmezí: 0,8 až 3,1 měsíce), medián DOR byl 38,6 měsíce a podíl respondérů, kteří si udrželi odpověď, byl 62 % v 24. měsíci. Dvacet devět ze 75 pacientů s FL, kteří absolvovali 3 nebo více linií předchozí terapie, dosáhlo PR, 19 z nich později dosáhlo CR. Analýza dílčí skupiny zahrnovala ORR u pacientů, kteří byli refrakterní (88 %), vykazovali skóre FLIPI ≥ 3 (94 %), vysokou tumorovou zátěž

(91 %), progresi onemocnění během 24 měsíců od první imunoterapie (89 %) a předchozí léčbu inhibitory PI3K (90 %). Klíčové výsledky účinnosti pro pacienty s FL se 3 nebo více předchozími liniemi léčby jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Souhrn výsledků účinnosti pro všechny pacienty s FL zařazené do studie ZUMA-5 se 3 nebo více předchozími liniemi léčby (24měsíční analýza)

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (ITT) n = 75*
ORR ^a , (%)	91 %
[95 % CI]	(82; 96)
CR, (%)	77 %
PR, (%)	13 %
Trvání odpovědi ^b , medián v měsících	38,6
[95 % CI]	(24,7; NE)
(rozmezí)	(0,0; 38,6)
Probíhající odpověď (n)	42
Míra pokračující remise ^b % [95 % CI]	
12 měsíců	79,5 (67,2; 87,6)
18 měsíců	75,5 (62,5; 84,6)
24 měsíců	67,6 (52,7; 78,7)

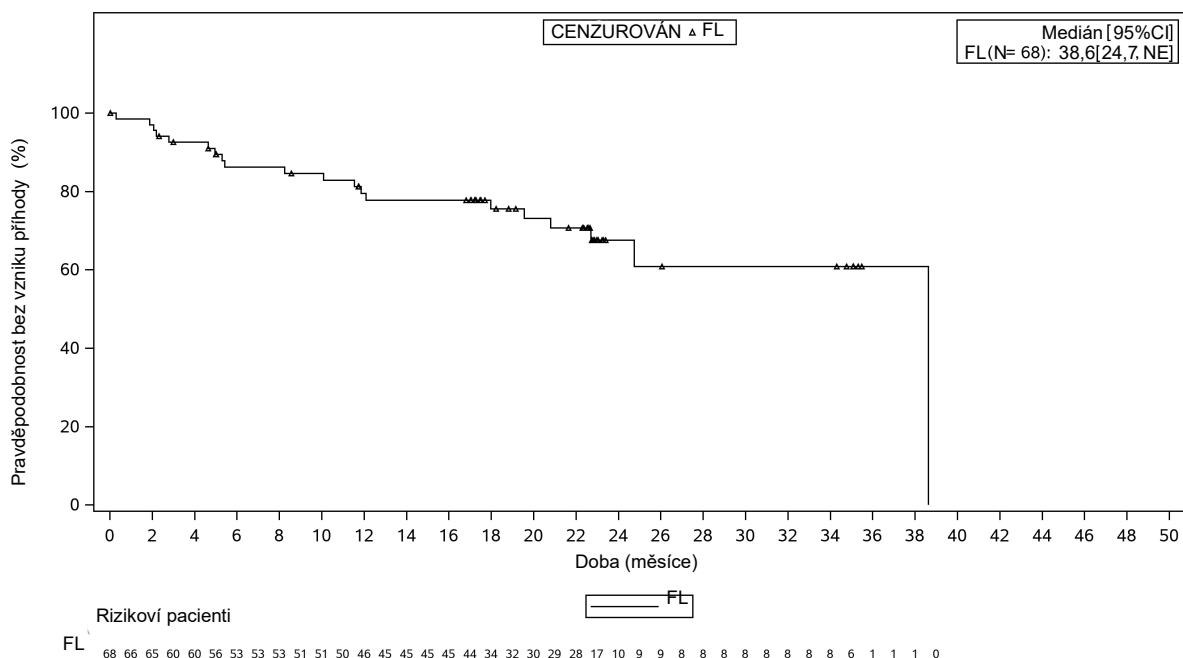
CI = interval spolehlivosti, NE = nelze odhadnout, ORR = objektivní odpověď, CR = úplná odpověď, PR = částečná odpověď.

a. Podle klasifikace Mezinárodní pracovní skupiny v Luganu (Cheson 2014) na základě hodnocení Nezávislou radiologickou kontrolní komisí.

b. Měřeno ode dne první objektivní odpovědi do data progresu nebo úmrtí.

* Všichni pacienti s lokálně potvrzenou diagnózou, včetně 60 pacientů s centrálně potvrzenou diagnózou. Počet pacientů, jimž byla provedena leukaferéza (n = 75) a kteří byli léčeni (n = 73).

Obrázek 3 DOR podle Kaplan-Meiera v množině všech, jimž byla provedena leukaferéza, pacienti s objektivní odpovědí (pacienti s FL se 3 nebo více předchozími liniemi léčby, 24měsíční analýza, nezávislá kontrolní komise)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Yescarta u všech podskupin pediatrické populace při léčbě nádorových onemocnění ze zralých B-buněk (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Yescarta obsahuje lidské autologní T-buňky. Předpokládanými metabolickými produkty jsou typické produkty buněčného rozpadu, které jsou výsledkem běžných mechanismů odstranění buněk. Dá se tedy předpokládat, že CAR-pozitivní T-buňky časem vymizí.

Buněčná kinetika

Po infuzi přípravku Yescarta vykazovaly anti-CD19 CAR T-buňky počáteční rychlou expanzi následovanou poklesem téměř k výchozím hodnotám do 3 měsíců. Maximální hladiny anti-CD19 CAR T-buněk se objevily během prvních 7 až 14 dnů po dnu infuze přípravku Yescarta. Věk (rozmezí: 21 až 80 let) a pohlaví nemělo významný vliv na AUC a maximální hladiny přípravku Yescarta.

Mezi pacienty ve studii ZUMA-1 byl medián maximální hladiny anti-CD19 CAR T-buněk v krvi 38,3 buněk/ μ l (rozmezí: 0,8 až 1 513,7 buněk/ μ l) a do 1 měsíce po infuzi přípravku Yescarta poklesl na medián 2,1 buněk/ μ l (rozmezí: 0 až 167,4 buněk/ μ l) a do 3 měsíců po infuzi přípravku Yescarta poklesl na medián 0,4 buněk/ μ l (rozmezí: 0 až 28,4 buněk/ μ l). U pacientů ve studii ZUMA-7 byl medián maximální hladiny anti-CD19 CAR T-buněk v krvi 25,84 buněk/ μ l (rozmezí: 0,04 až 1173,25 buněk/ μ l) a u hodnotitelných pacientů do 3 měsíců poklesl k výchozí hodnotě (0,35 buněk/ μ l; rozmezí: 0,00 až 28,44 buněk/ μ l), ale u 12 ze 30 hodnotitelných pacientů byly hladiny do 24 měsíců po léčbě stále detekovatelné.

Mezi pacienty ve studii ZUMA-5 s FL medián maximální hladiny anti-CD19 CAR T-buněk v krvi činil 37,6 buněk/ μ l (rozmezí: 0,5 až 1 415,4 buněk/ μ l). Medián doby do vrcholové koncentrace anti-CD19 CAR T-buněk v krvi byl 8 dnů po infuzi (rozmezí: 8 až 371 dnů). Do 3 měsíců poklesly hladiny anti-CD19 CAR T-buněk na téměř výchozí úroveň, a to na medián 0,34 buněk/ μ l (rozmezí: 0 až 15,8 buněk/ μ l).

Mezi pacienty ve studii ZUMA-1 počet anti-CD19 CAR T buněk v krvi koreloval s objektivní odpovědí (CR nebo PR). Medián maximální hladiny anti-CD19 CAR T buněk u pacientů reagujících na léčbu (n = 71) byl o 216 % vyšší v porovnání s odpovídající hladinou u pacientů nereagujících na léčbu (n = 25) (43,6 buněk/ μ l *versus* 20,2 buněk/ μ l). Medián AUC₀₋₂₈ u pacientů reagujících na léčbu (n = 71) činil 253 % odpovídající hladiny u pacientů nereagujících na léčbu (n = 25) (562,0 dnů \times buněk/ μ l *versus* 222,0 dnů \times buněk/ μ l).

Mezi pacienty ve studii ZUMA-7 koreloval počet anti-CD19 CAR T-buněk v krvi pozitivně s objektivní odpovědí (CR nebo PR). Medián maximálních hladin anti-CD19 CAR T-buněk u respondérů (n = 142) byl přibližně o 275 % vyšší v porovnání s odpovídajícími hladinami u non-respondérů (n = 20) (28,9 buněk/ μ l *versus* 10,5 buněk/ μ l). Medián AUC₀₋₂₈ u pacientů s odpovědí (n = 142) byl přibližně o 417 % vyšší v porovnání s odpovídajícími hladinami u non-respondérů (n = 20) (292,9 dnů \times buňky/ μ l *versus* 70,1 dnů \times buňky/ μ l).

Mezi pacienty s FL ve studii ZUMA-5 byl medián hladin anti-CD19 CAR T buněk u respondérů (n = 112) v porovnání s non-respondéry (n = 5) 38,0 buněk/ μ l, resp. 31,3 buněk/ μ l. Medián AUC₀₋₂₈ u respondérů v porovnání s non-respondéry byl 454,8 buněk/ μ l \cdot dnů, resp. 247,1 buněk/ μ l \cdot dnů.

Studie hodnotící přípravek Yescarta u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Yescarta obsahuje geneticky modifikované lidské T-buňky, proto neexistují žádné reprezentativní *in vitro* testy, *ex vivo* modely nebo *in vivo* modely, které by byly schopny přesně definovat toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané při vývoji léků.

S přípravkem Yescarta nebyly provedeny žádné studie kancerogenity nebo genotoxicity.

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení účinků přípravku Yescarta na fertilitu, reprodukci a vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS10 (obsahuje DMSO)

Chlorid sodný

Lidský albumin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok

Stabilita přípravku Yescarta po úplném rozmrazení je při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) až 3 hodiny. Podávání infuze přípravku Yescarta se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení a celková doba infuze přípravku Yescarta nesmí přesáhnout 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Vaky s přípravkem Yescarta se musí uchovávat v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazeny, dokud pacient není připraven k léčbě, aby se zajistilo, že pro podání pacientovi budou dostupné životaschopné živé autologní buňky. Rozmrazený přípravek se nesmí znovu zmrazovat.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ethylen-vinyl-acetátový vak pro uchovávání ve zmrazeném stavu s neprodyšně uzavřenou hadičkou pro přidání roztoku a dvěma dostupnými porty pro bodec (spike), obsahující přibližně 68 ml disperze buněk.

Každý vak pro uchovávání přípravku ve zmrazeném stavu je jednotlivě balen v přepravní kazetě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Yescarta musí být v rámci zdravotnického zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Yescarta musí učinit příslušná bezpečnostní opatření (používání rukavic a ochrany očí), aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

- Ověřte, že údaje pacienta (ID) jsou shodné s identifikačními údaji pacienta uvedenými na kazetě s přípravkem Yescarta.
- Vak s přípravkem Yescarta se nesmí vyjímat z kovové kazety, pokud specifické údaje pacienta uvedené na štítku nesouhlasí s údaji příslušného pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte vak s přípravkem Yescarta z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají štítku na vaku.
- Zkontrolujte vak s přípravkem před rozmrazením, zda není porušený. Pokud je vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (nebo okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Uložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Yescarta rozmrazte při teplotě přibližně 37 °C buď pomocí vodní lázně, nebo metodou rozmrazení za sucha, až nebude v infuzním vaku viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu vaku zůstanou viditelné buněčné shluky, obsah vaku nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Yescarta se před podáním infuze nesmí promývat, odstřeďovat ani resuspendovat v novém médiu. Rozmrazení trvá přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Yescarta stabilní při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) po dobu až 3 hodin. Infuze přípravku Yescarta se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

Podání

- Nesmí se použít leukodepleční filtr.
- Před podáním infuze a během období sledování musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro naléhavé situace. Ve výjimečných případech, pokud tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který je oznámen v seznamu nedostatku léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Pro podání přípravku Yescarta se doporučuje centrální žilní přístup.
- Pouze autologní použití.
- Znovu ověřte, že údaje pacienta jsou shodné s identifikačními údaji pacienta uvedenými na vaku s přípravkem Yescarta.
- Hadičky infuzního setu před infuzí naplňte 0,9% roztokem chloridu sodného (0,154 mmol sodíku v jednom ml).
- Podejte celý obsah vaku s přípravkem Yescarta do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Vak s přípravkem během infuze přípravku Yescarta jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk.
- Poté, co byl infuzí podán celý obsah vaku s přípravkem, hadičky propláchněte při stejné infuzní rychlosti 0,9% roztokem chloridu sodného (0,154 mmol sodíku v jednom ml), aby se zajistilo, že byl podán veškerý obsah přípravku Yescarta.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice se musí postupovat podle místních předpisů pro nakládání s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Yescarta, se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním prostředkem.

Bezpečnostní opatření, která mají být provedena při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a se vším materiálem, který přišel do styku s přípravkem Yescarta (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1299/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Klíčové prvky:

Dostupnost tocilizumabu a získání oprávnění zdravotnického zařízení k této léčbě

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby nemocnice a jejich přidružená centra, které vydávají přípravek Yescarta, měli oprávnění v souladu se schváleným kontrolovaným distribučním programem:

- zajistit, že v daném zařízení je pro každého pacienta okamžitě k dispozici jedna dávka tocilizumabu před infuzí přípravku Yescarta. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném léčebném centru byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS;
- zajistit, že zdravotní pracovníci podílející se na léčbě pacienta dokončili vzdělávací program.

Edukační program – Před uvedením přípravku Yescarta v daném členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, ve kterém je přípravek Yescarta uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se očekává, že budou přípravek Yescarta předepisovat, vydávat a podávat, budou vybaveni materiály s pokyny jak:

- usnadnit rozpoznání CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- usnadnit zvládání CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- zajistit odpovídající monitorování CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků
- usnadnit poskytování všech relevantních informací pacientům
- zajistit odpovídající a správné hlášení nežádoucích účinků
- zajistit poskytnutí podrobných pokynů pro rozmrazení
- ujistit se o dostupnosti alespoň 1 dávky tocilizumabu pro každého pacienta v daném zařízení před začátkem léčby; ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS

Edukační program pro pacienty

Informovat pacienty a vysvětlit jim

- rizika CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků spojených s přípravkem Yescarta
- potřebu okamžitě hlásit příznaky svému ošetřujícímu lékaři
- potřebu zůstat v blízkosti zařízení, ve kterém jim byl podán přípravek Yescarta, po dobu alespoň 4 týdnů po podání infuze přípravku Yescarta
- potřebu mít při sobě vždy kartu pacienta

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenci poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Žadatel má provést studii na bázi registru a předložit její výsledky, aby bylo možné zhodnotit bezpečnostní profil včetně dlouhodobé bezpečnosti u pacientů s malignitami z B-buněk léčených axikabtagenem ciloleucelem při postmarketingovém sledování.	•Aktualizované zprávy: Výroční zprávy o bezpečnosti a 5leté průběžné zprávy •Konečná zpráva výsledků studie: Prosinec 2038

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (KAZETA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
axicabtagenum ciloleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní T-buňky transdukované retrovirovým vektorem kódujícím anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimérický antigenní receptor (CAR) s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T buněk/kg.

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), lidský albumin, chlorid sodný. Další informace viz příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Jeden sterilní vak pro infuzi.

Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Neozářujte.

Jemně promíchejte obsah vaku během rozmrazování.

Nepoužívejte leukodepleční filtr.

STOP. Před infuzí ověřte pacientovu identitu.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ≤ -150 °C.
Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1299/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
ID pacienta u společnosti Kite:
Doplňující ID pacienta:
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:
SEC:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17.JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18.JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
axicabtagenum ciloleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)
Pouze k intravenóznímu podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:

ID pacienta u společnosti Kite:

Doplňující ID pacienta:

Jméno pacienta:

Datum narození pacienta:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jeden sterilní vak pro infuzi.
Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.
Ověřte ID pacienta.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ buněk infuzní disperze axicabtagenium ciloleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Pozorně si ji přečtěte a řiďte se pokyny na ní uvedenými.
- Když navštívíte lékaře nebo zdravotní sestru nebo když půjdete do nemocnice, vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yescarta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Yescarta podán
3. Jak se přípravek Yescarta podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yescarta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yescarta a k čemu se používá

Yescarta je léčivý přípravek genové terapie k léčbě dospělých s agresivním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem (FL) zasahujícími lymfatickou tkáň (součást imunitního systému), které postihují typ bílých krvinek zvaný B-lymfocyty a další orgány v těle. Ve Vaší tkáni se hromadí příliš mnoho těchto abnormálních bílých krvinek, což je příčinou příznaků, které možná máte.

Léčivý přípravek je pro Vás speciálně vyroben k jednomu podání z Vašich modifikovaných bílých krvinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Yescarta podán

Přípravek Yescarta Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na axicabtagen ciloleucel nebo kteroukoli jinou složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud nemůžete přijmout léčbu nazývanou lymfodepleční chemoterapie, která snižuje počet bílých krvinek v krvi (viz také bod 3, Jak se přípravek Yescarta podává).

Upozornění a opatření

Přípravek Yescarta je připraven z Vašich vlastních bílých krvinek a musí být podán pouze Vám (autologní podání).

Předtím, než Vám bude podán přípravek Yescarta, musíte lékaře informovat, pokud:

- máte potíže s nervovým systémem (jako jsou záchvaty, cévní mozková příhoda nebo ztráta paměti),
- máte potíže s ledvinami,
- máte nízký počet krvinek (krevní obraz),
- byla u Vás provedena v uplynulých 4 měsících transplantace kmenových buněk,
- máte jakékoli potíže s plicemi, srdcem nebo krevním tlakem (nízkým či zvýšeným),
- máte známky nebo příznaky reakce štěpu proti hostiteli. K tomu dochází, když transplantované buňky napadnou Vaše tělo a vyvolají příznaky, jako jsou vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.
- povšimnete si, že se zhoršují příznaky nádorového onemocnění. Máte-li lymfom, může k nim patřit horečka, pocit slabosti, noční pocení, náhlý úbytek tělesné hmotnosti.
- máte infekci. Tato infekce se bude léčit před podáním infuze přípravku Yescarta.
- máte hepatitidu (žloutenku) typu B, hepatitidu C nebo infekci způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV).

Pokud se Vás týká některá z výše uvedených možností (nebo si nejste jist(a)), poraďte se před podáním přípravku Yescarta se svým lékařem.

Vyšetření a kontroly

Než Vám bude přípravek Yescarta podán, lékař:

- zkontroluje Vaše plíce, srdce a krevní tlak,
- ověří známky infekce; jakákoli infekce se bude léčit předtím, než Vám bude přípravek Yescarta podán.
- zkontroluje, zda se Vaše nádorové onemocnění zhoršuje,
- ověří známky reakce štěpu proti hostiteli, ke kterým může dojít po transplantaci,
- vyšetří Vaši krev na kyselinu močovou a množství nádorových buněk v krvi. To ukáže, zda je pravděpodobné, že se u Vás rozvine tzv. syndrom nádorového rozpadu. Může Vám předepsat léky, které pomáhají předcházet tomuto stavu.
- ověří, zda máte infekci způsobenou virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV,
- ověří, zda jste byl(a) v posledních 6 týdnech očkovan(a) nebo se plánujete nechat naočkovat v příštích několika měsících.

Poté, co Vám byl podán přípravek Yescarta

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících stavů:

- Zimnice, extrémní únava, slabost, závratě, bolest hlavy, kašel, dušnost nebo rychlý srdeční tep, může se jednat o příznaky stavu známého jako syndrom z uvolnění cytokinů. Po dobu 3-4 týdnů po léčbě přípravkem Yescarta si dvakrát denně měřte teplotu. Pokud budete mít vysokou teplotu, navštivte okamžitě lékaře.
- Záchvaty, třes nebo potíže s mluvením nebo nezřetelná řeč, ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost a dezorientace, ztráta rovnováhy nebo koordinace.
- Horečka, která může být příznakem infekce.
- Extrémní únava, slabost a dušnost, může se jednat o příznaky nedostatku červených krvinek.
- Krvácení nebo snadný vznik modřin, může se jednat o příznaky nízké hladiny krevních destiček v krvi.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože může dojít ke snížení počtu krvinek a jiných krevních komponent.

Nesmíte darovat krev, orgány, tkáň či buňky k transplantaci.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před podáním přípravku Yescarta se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Během léčby přípravkem Yescarta Vám lékař možná bude muset poskytnout speciální péči.

V některých případech není možné provést plánovanou léčbu přípravkem Yescarta. Například:

- Pokud se infuze přípravku Yescarta opozdí o více než 2 týdny od doby, kdy jste dostal(a) přípravnou chemoterapii, budete možná muset dostat další přípravnou chemoterapii.

Děti a dospívající

Přípravek Yescarta se nesmí používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože přípravek Yescarta nebyl v této věkové skupině zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Yescarta

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Než Vám bude přípravek Yescarta podán, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, neboť tyto léky mohou narušovat účinek přípravku Yescarta.

Zejména Vám nesmí být podány určité vakcíny, které se nazývají živé vakcíny:

- během 6 týdnů před podáním krátké chemoterapeutické kúry (zvané lymfodepleční chemoterapie), která připravuje Vaše tělo na podání buněk obsažených v přípravku Yescarta,
- během léčby přípravkem Yescarta,
- po léčbě, dokud se imunitní systém zotavuje.

Pokud potřebujete nějaké očkování, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o radu dříve, než Vám bude tento přípravek podán. To proto, že účinky přípravku Yescarta u těhotných či kojících žen nejsou známé a mohlo by dojít k poškození nenarozeného nebo kojeneho dítěte.

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná a byla jste léčena přípravkem Yescarta, poraďte se okamžitě se svým lékařem.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Yescarta smí být podán, pouze pokud výsledky ukážou, že nejste těhotná.

Pokud Vám byl podán přípravek Yescarta, poraďte se o těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé se mohou po podání přípravku Yescarta cítit unavení, mít závratě nebo třes. Pokud se Vám toto stane, neřídte ani neobsluhujte těžké stroje, dokud neuplyne alespoň 8 týdnů od infuze nebo dokud Vám lékař nesdělí, že jste se plně zotavil(a).

Přípravek Yescarta obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a zbytkový gentamycin

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom infuzním vaku. To odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje DMSO a zbytkový gentamycin, které mohou způsobit závažné alergické reakce.

3. Jak se přípravek Yescarta podává

Přípravek Yescarta Vám bude vždy podávat zdravotnický pracovník. Podává se kapačkou (infuzí) do žíly (intravenózně).

- Protože se přípravek Yescarta vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek, budou Vám odebrány buňky na výrobu Vašeho léčivého přípravku. Lékař Vám odebere určité množství krve pomocí katetru zavedeného do žíly (metoda zvaná leukaferéza). Některé z Vašich bílých krvinek budou od krve odděleny a zbytek krve Vám bude vrácen do žíly. To může trvat 3 až 6 hodin a možná bude potřeba tento postup opakovat.
- Vaše bílé krvinky se odešlou k výrobě přípravku Yescarta. Obvykle trvá 3 až 4 týdny, než Vám bude moci být léčba přípravkem Yescarta podána, ale tato doba se může lišit.

Léky podávané před léčbou přípravkem Yescarta

Během 30 až 60 minut před podáním přípravku Yescarta Vám mohou být podány další léky. Ty mají pomoci při předcházení reakcí na infuzi a horečky. K těmto dalším přípravkům mohou patřit:

- Paracetamol
- Antihistaminikum (k léčbě alergie), jako je např. difenhydramin

Před podáním přípravku Yescarta dostanete další léčivé přípravky, například přípravnou chemoterapii, která umožní Vašim modifikovaným bílým krvinkám z přípravku Yescarta, aby se ve Vašem těle pomnožily poté, co Vám bude přípravek podán.

Lékař nebo zdravotní sestra pečlivě zkontrolují, že je tento léčivý přípravek určený pro Vás.

Jak se podává přípravek Yescarta

Přípravek Yescarta Vám bude vždy podávat lékař v léčebném centru s oprávněním k této léčbě.

- Přípravek Yescarta se podává jako jednorázová dávka.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá jednorázovou infuzi přípravku Yescarta katetrem zavedeným do žíly (intravenózní infuze), která bude trvat přibližně 30 minut.

Infuze přípravku Yescarta Vám musí být podána v centru, které získalo oprávnění k této léčbě, ze kterého budete propuštěn(a) domů teprve poté, až se lékař bude domnívat, že je to pro Vás bezpečné. Je možné, že Vám lékař provede krevní testy ke kontrole nežádoucích účinků.

Po podání přípravku Yescarta

- Naplánujte si pobyt v blízkosti nemocnice, ve které jste byl(a) léčen(a), na dobu alespoň 4 týdnů po podání přípravku Yescarta. Lékař Vám doporučí, abyste po dobu alespoň 10 dnů denně docházel(a) do nemocnice a zvaží, zda nebudete muset zůstat po dobu prvních 10 dnů po infuzi v nemocnici. To proto, aby lékař mohl ověřit, zda je u Vás léčba účinná, a pomoci Vám v případě, že by se u Vás vyskytly jakékoli nežádoucí účinky.

Pokud zmeškáte některou ze svých kontrol, zavolejte co nejdříve svému lékaři nebo do centra, které získalo oprávnění k této léčbě, abyste se přeobjednal(a).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Yescarta může mít nežádoucí účinky na Váš imunitní systém, které mohou být závažné nebo život ohrožující a mohou vést k úmrtí.

U přípravku Yescarta byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- horečka, zimnice, snížený krevní tlak, který může vést k příznakům, jako je závrať, točení hlavy, tekutina v plicích, které mohou být závažné i vést k úmrtí (všechno jsou příznaky stavu zvaného syndrom z uvolnění cytokinů),
- abnormálně nízký počet bílých krvinek, což může zvýšit Vaše riziko infekce,
- ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost nebo ztráta paměti kvůli poruchám funkce mozku, mimovolní třes (tremor), náhlá zmatenost a agitovanost, ztráta orientace, halucinace nebo podrážděnost (delirium),
- snížený počet červených krvinek (buňek, které přenášejí kyslík), příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu a ztrátu energie,
- extrémní únava,
- snížený počet buněk, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie), příznaky mohou zahrnovat nadměrné nebo dlouhodobé krvácení či vznik modřin,
- bolest svalů a kloubů, bolest zad,
- horečka nebo zimnice, což může být známkou infekce,
- bolest hlavy,
- vysoké hladiny kyseliny močové nebo cukru (glukózy) zjištěné v krevních testech,
- nízké hladiny sodíku nebo fosfátu zjištěné v krevních testech,
- pocit na zvracení, zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení,
- snížená chuť k jídlu,
- nízký krevní tlak, závrať,
- dušnost, kašel,
- rychlý srdeční tep,
- nepravidelný srdeční tep (arytmie),
- nízké hladiny imunoglobulinů zjištěné v krevních testech, což může vést k infekcím,
- hromadění tekutin ve tkáních (edém), což může způsobovat otoky, přírůstek tělesné hmotnosti, dýchací obtíže a snížený výdej moči,
- nedostatek energie nebo síly, svalová slabost, obtíže při pohybování se, svalové křeče,
- kožní vyrážka nebo kožní problémy,
- obtíže se spánkem,
- vysoký krevní tlak,
- zvýšení jaterních enzymů zjištěné v krevních testech.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- sucho v ústech, dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu), polykací obtíže,
- bolest rukou či nohou,
- vysoké hladiny bilirubinu zjištěné v krevních testech,
- nízké hladiny albuminu, draslíku nebo vápníku zjištěné v krevních testech,
- nízká hladina kyslíku v krvi,
- selhání ledvin, které způsobuje, že Vaše tělo zadržuje tekutinu, což může být závažné či život ohrožující,
- otok končetin, tekutina v okolí plic (pleurální výpotek),
- změna schopnosti krve tvořit sraženiny (koagulopatie): příznaky mohou zahrnovat nadměrné či dlouhodobé krvácení nebo vznik modřin,
- změny vidění, což komplikuje vidění věcí (zrakové postižení),
- bolest,
- náhlé, neočekávané zastavení srdce (srdeční zástava), to je závažné a život ohrožující,
- srdeční selhání,
- krevní sraženiny: příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi nebo v horní části zad, dýchací obtíže, vykašlávání krve nebo křečovitou bolest, otok jedné dolní končetiny, teplou a ztmavlá kůži okolo bolestivého místa,
- křeče (epileptické záchvaty, včetně záchvatů, které mohou být dlouhotrvající a život ohrožující),
- neschopnost pohybovat jednou stranou těla,
- precitlivělost: příznaky jako vyrážka, kopřivka, svědění, otok a anafylaxe,
- poruchy nálady,

- nosní zánět,
- slabost nebo neschopnost pohybovat jednou stranou těla, což ztěžuje provádění každodenních činností, jako je jedení nebo oblékání,
- ztráta kontroly nad pohyby těla,
- ztráta hybnosti obličejových svalů,
- úzkost,
- neschopnost samostatně dýchat (selhání dýchání),
- úbytek tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- obtíže porozumět číslům,
- rozpad svalové tkáně, což vede k uvolňování svalových vláken do krve,
- nesprávná funkce nejméně 2 orgánů (např. jater, plic nebo ledvin), což vyžaduje lékařskou péči a/nebo zákrok pro obnovu normální funkce orgánu,
- otok míchy, který může způsobit částečné nebo úplné ochrnutí končetin a trupu,
- ochrnutí všech čtyř končetin,
- stav těžkého systémového zánětu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Nesnažte se sám (sama) léčit svoje příznaky jinými léky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yescarta uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku obalu a infuzním vaku.

Uchovávejte zmrazený v plynné fázi tekutého dusíku při teplotě ≤ -150 °C až do rozmrazení před použitím.

Znovu nezmrazujte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yescarta obsahuje

- Léčivou látkou je axicabtagenum ciloleucelum. Jeden infuzní vak pro daného pacienta obsahuje disperzi anti-CD19 CAR T-buněk přibližně 68 ml pro cílovou dávku 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg.
- Dalšími složkami jsou: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), chlorid sodný, lidský albumin. Viz bod 2 „Přípravek Yescarta obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a zbytkový gentamycin“.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Yescarta vypadá a co obsahuje toto balení

Yescarta je čirá až neprůhledná, bílá až červená disperze pro infuzi dodávaná v infuzním vaku jednotlivě baleném v kovové kazetě. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml disperze buněk.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto postupu před podáním přípravku Yescarta.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Yescarta se musí v rámci zdravotnického zařízení přepravovat v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Yescarta musí učinit příslušná bezpečnostní opatření (používání rukavic a ochrany očí), aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních onemocnění.

Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Yescarta, se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním prostředkem.

Příprava před podáním infuze

- Ověřte, že údaje pacienta (ID pacienta) jsou shodné s identifikačními údaji pacienta na kazetě s přípravkem Yescarta.
- Vak s přípravkem Yescarta se nesmí vyjmát z kovové kazety, pokud údaje specifické pro pacienta uvedené na štítku nesouhlasí s údaji příslušného pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte vak s přípravkem Yescarta z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají údajům na štítku na vaku. Zkontrolujte vak s přípravkem před rozmrazením, zda není porušený. Pokud je vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (nebo okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Uložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Yescarta rozmrazte při teplotě přibližně 37 °C buď ve vodní lázni, nebo metodou rozmrazení za sucha, až nebude v infuzním vaku viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu vaku zůstanou viditelné buněčné shluky, obsah vaku nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Yescarta se před infuzí nesmí promývat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu. Rozmrazení trvá přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Yescarta stabilní při pokojové teplotě (20–25 °C) po dobu až 3 hodin.
- Infuze přípravku Yescarta se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

Nepoužívejte leukodepleční filtr.

Podání

- Tento léčivý přípravek musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a proškolenými v podávání přípravku a v léčbě pacientů léčených přípravkem Yescarta.
- Zajistěte, aby před podáním infuze a během fáze zotavení byly k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a vybavení pro naléhavé situace. Nemocnice musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Údaje pacienta musí odpovídat údajům pacienta na infuzním vaku.
- Přípravek Yescarta je určen pouze pro autologní použití.

- Přípravek Yescarta musí být podáván v intravenózní infuzi s použitím bezlatexových intravenózních setů bez leukodeplečního filtru po dobu do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Vak během infuze přípravku Yescarta jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk. Musí se infundovat celý obsah infuzních vaků.
- K naplnění setu před infuzí a také k vypláchnutí setu po infuzi musí být použit sterilní fyziologický injekční roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), tj. 0,154 mmol sodíku na ml). Poté, co se infuzí podá celý obsah vaku s přípravkem Yescarta, se musí infuzní vak propláchnout opětovným plněním pomocí 10 až 30 ml fyziologického injekčního roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9% roztok)), aby bylo zajištěno, že bylo pacientovi podáno co nejvíce buněk.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice přípravku Yescarta se musí postupovat podle místních předpisů pro nakládání s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Yescarta, se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním prostředkem.

Bezpečnostní opatření, která mají být provedena při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a se vším odpadním materiálem, který přišel do styku s přípravkem Yescarta (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu a likvidovat jej v souladu s nimi.