

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

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

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

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

Hver infusionspose indeholder cirka 68 ml dispersion til infusion.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En klar til uigennemsigtig, hvid til rød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

Yescarta skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med Yescarta. Der skal være mindst 1 dosis tocilizumab og nødudstyr til rådighed i tilfælde af cytokin release syndrom (CRS) inden infusion. Behandlingscentret skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Dosering

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

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

Tilgængeligheden af Yescarta skal bekræftes inden start af det lymfocytdepleterende behandlingsregime.

Forbehandling (lymfocytdepleterende kemoterapi)

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

Præmedicinering

- Paracetamol 500-1.000 mg administreret oralt og diphenhydramin 12,5 til 25 mg administreret intravenøst eller oralt (eller tilsvarende) cirka 1 time inden infusion af Yescarta anbefales.
- Profylaktisk anvendelse af systemiske kortikosteroider anbefales ikke, da det kan påvirke aktiviteten af Yescarta.

Monitorering

- Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 10 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, neurologiske bivirkninger og andre toksiciteter. Læger skal overveje hospitalsindlæggelse i de første 10 dage efter infusion eller ved de første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser.
- Efter de første 10 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienterne skal instrueres om at forblive nær en kvalificeret klinik i mindst 4 uger efter infusion.

Særlige populationer

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

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Yescarta skal administreres via intravenøs infusion.

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

Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet matcher de entydige patientoplysninger på Yescarta-infusionsposen og -kassetten.

Administration

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

For udførlige instruktioner om klargøring, administration, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Yescarta, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Kontraindikationer for lymfocytdepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarhed for lægemidler til cellebaseret avanceret behandling skal overholdes. For at sikre sporbarheden af produktet skal produktets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Yescarta er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må ikke under nogen omstændigheder gives til andre patienter. Inden infusion skal patientens identitet matche patientidentifikationerne på Yescarta-infusionsposen og -kassetten. Yescarta må ikke administreres, hvis oplysningerne på den patientspecifikke infusionspose og kassetteetiket ikke matcher patientens identitet.

Monitorering efter infusion

Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 10 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger skal overveje hospitalsindlæggelse i de første 10 dage efter infusion eller ved de første tegn/symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser. Efter de første 10 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.

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

Årsager til at udsætte behandling

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

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

Serologisk test

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

Donation af blod, organer, væv og celler

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

Samtidig sygdom

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

Primært lymfom i centralnervesystemet (CNS)

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

Cytokin release syndrom

Næsten alle patienter oplevede en vis grad af CRS. Alvorlig CRS, herunder livstruende og dødelige reaktioner, blev observeret til at være meget almindeligt med Yescarta med start 1 til 12 dage i ZUMA-1 og ZUMA-7 og 1 til 11 dage i ZUMA-5 efter infusion (se pkt. 4.8). CRS skal behandles efter lægens skøn, baseret på patientens kliniske tilstand og i henhold til CRS-behandlingsalgoritmen, der er angivet i Tabel 1. Behandling baseret på interleukin-6 (IL-6) receptorhæmmer som f.eks. tocilizumab er blevet administreret til behandling af moderat eller alvorlig CRS i forbindelse med Yescarta.

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

Patienterne skal monitoreres dagligt for tegn og symptomer på CRS i mindst 10 dage efter infusion på en kvalificeret klinik. Efter de første 10 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.

Patienterne skal tilrådes at blive nær en kvalificeret klinik i mindst 4 uger efter infusionen og at søge omgående lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på CRS. Behandlingsalgoritmer er blevet udviklet for at modvirke nogle af CRS-symptomerne, som patienter i behandling med Yescarta kan opleve. Disse inkluderer anvendelse af tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider til behandling af moderat, alvorlig eller livstruende CRS, som opsummeret i Tabel 1. Patienter, der oplever CSR af grad 2 eller højere (f.eks. hypotension, reagerer ikke på væsker, eller hypoksi, der kræver supplerende oxygenering), skal monitoreres med kontinuerlig kardiell telemetri og pulsoximetri. For patienter, der oplever svær CRS, skal det overvejes at foretage et ekkokardiogram for at vurdere hjertefunktionen. Ved svær eller livstruende CRS skal intensiv understøttende behandling overvejes.

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

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

Diagnosticering af CRS kræver udelukkelse af andre årsager til systemisk inflammatorisk respons, herunder infektion. I tilfælde af febril neutropeni, skal infektioner overvejes og behandles med bredspektrede antibiotika, væske og anden støttende behandling, som medicinsk indiceret.

Evaluering for hæmfagocytisk lymfocytose/makrofag aktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal overvejes hos patienter med alvorlig CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling.

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

Tabel 1: Vejledning til bedømmelse og behandling af CRS

Grad af CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomer kræver kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, træthed, hovedpine, myalgi, utilpashed).	Hvis der ikke ses forbedring efter 24 timer, behandl som grad 2	I/A
Grad 2 Symptomer kræver og reagerer på moderat indgriben. Iltbehov er mindre end 40 % FiO ₂ , eller hypotension er responsiv over for væske, eller en lavdosis af én vasopressor, eller grad 2 organotoksicitet ^b .	Administrér tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenøst over 1 time (højst 800 mg). Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis ikke responsiv over for intravenøse væsker eller øgning af supplerende ilt. Begræns til maksimum 3 doser inden for 24 timer; i alt maksimum 4 doser, hvis der ikke ses forbedring af tegn og symptomer på CRS, eller, hvis der ikke ses respons på anden eller efterfølgende dosis af tocilizumab, skal der overvejes alternative foranstaltninger til behandling af CRS.	Behandl som grad 3, hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer efter start af tocilizumab.

Grad 3 Symptomer kræver og reagerer på aggressiv indgriben. Iltbehov større end eller svarende til 40 % FiO ₂ , eller hypotension der kræver en højdosis eller flere forskellige vasopressorer, eller grad 3 organotoksicitet, eller grad 4 transaminitis.	Som grad 2	Administrér methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller tilsvarende dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time). Fortsæt behandling med kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller lavere, nedtrap derefter. Hvis der ikke ses forbedring, behandl som grad 4 (herunder).
Grad 4 Livstruende symptomer. Krav om ventilatorstøtte eller kontinuerlig venovenøs hæmodialyse, eller Grad 4 organotoksicitet (med undtagelse af transaminitis).	Som grad 2	Administrér methylprednisolon 1000 mg intravenøst dagligt i 3 dage; ved bedring behandles som beskrevet ovenfor. Overvej andre immunsupprimerende midler, hvis der ikke ses bedring, eller hvis tilstanden forværres.

I/A = ikke aktuelt

a. Lee et al 2014

b. Se Tabel 2 for behandling af neurologiske bivirkninger

c. Se produktresuméet for tocilizumab for nærmere oplysninger

Neurologiske bivirkninger

Alvorlige neurologiske bivirkninger, også kaldet immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetsyndrom (ICANS), er blevet observeret til at være meget almindelige hos patienter behandlet med Yescarta, og disse kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Patienter med en anamnese med sygdom i centralnervesystemet, såsom krampeanfald eller cerebrovaskulær iskæmi, kan have øget risiko. Dødelige og alvorlige tilfælde af hjerneødem er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Yescarta. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på neurologiske bivirkninger (Tabel 2). Patienterne skal som minimum monitoreres dagligt i de første 10 dage på den kvalificerede klinik efter infusionen for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet/ICANS. Efter de første 10 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn. Patienter skal tilrådes at blive nær en kvalificeret klinik i mindst 4 uger efter infusionen og at søge omgående lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet/ICANS. Vitale parametre og organfunktioner skal monitoreres afhængigt af reaktionens sværhedsgrad.

Patienter, der oplever neurologiske toksiciteter/ICANS af grad 2 eller højere skal monitoreres med kontinuerlig kardiell telemetri og pulsoximetri. Der skal gives intensiv understøttende behandling for alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter. Ikke-sederende antiepileptisk medicin skal overvejes som anfaldsprofylakse som klinisk indiceret for bivirkninger af grad 2 eller højere. Behandlingsalgoritmer er blevet udviklet for at modvirke de neurologiske bivirkninger, som opleves af patienter i behandling med Yescarta. Disse inkluderer anvendelse af tocilizumab (i tilfælde af samtidig CRS) og/eller kortikosteroider til behandling af moderate, alvorlige eller livstruende neurologiske bivirkninger, som opsummeret i Tabel 2.

Tabel 2: Vejledning til bedømmelse og behandling af neurologiske bivirkninger/ICANS

Bedømmelse af grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 2	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af Grad 2 CRS. Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer efter start af tocilizumab, administreres dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis patienten ikke allerede tager andre kortikosteroider. Fortsæt brug af dexamethason indtil hændelsen er Grad 1 eller lavere,	Administrér dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason, indtil hændelsen er Grad 1 eller lavere, nedtrap derefter.

Bedømmelse af grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
	nedtrap derefter.	
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	
Grad 3	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af Grad 2 CRS. Administrér endvidere dexamethason 10 mg intravenøst med den første dosis tocilizumab og gentag dosen hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil hændelsen er Grad 1 eller lavere, nedtrap derefter.	Administrér dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil hændelsen er Grad 1 eller lavere, nedtrap derefter.
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	
Grad 4	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af Grad 2 CRS. Administrér methylprednisolon 1.000 mg intravenøst dagligt med den først dosis tocilizumab og fortsæt methylprednisolon 1.000 mg intravenøst dagligt i yderligere 2 dage; ved bedring behandles som beskrevet ovenfor. Hvis der ikke ses forbedring, overvej 1.000 mg methylprednisolon intravenøst 3 gange dagligt eller anden behandling. ^a	Administrér methylprednisolon 1000 mg intravenøst dagligt i 3 dage; ved bedring behandles som beskrevet ovenfor. Hvis der ikke ses forbedring, overvej 1.000 mg methylprednisolon intravenøst 3 gange dagligt eller anden behandling. ^a
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	

a. Anden behandling omfatter (men er ikke begrænset til): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, cyclophosphamid, IVIG og ATG.

Infektioner og febril neutropeni

Alvorlige infektioner er blevet observeret til at være meget almindelige med Yescarta (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion før, under og efter infusion af Yescarta og behandles derefter. Profylaktiske antimikrobielle lægemidler skal administreres i henhold til institutionens standard retningslinjer.

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

Reaktivering af HBV

Reaktivering af HBV, der i visse tilfælde kan medføre fulminant hepatitis, leversvigt og død, kan forekomme hos patienter behandlet med lægemidler, der er rettet mod B-celler. Screening for HBV, HCV og hiv skal foretages inden udtagning af celler til fremstilling af Yescarta.

Vedvarende cytopenier

Patienter kan udvise cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Yescarta. Vedvarende cytopenier af grad 3 eller højere efter infusion af Yescarta forekom meget almindeligt og inkluderede trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Blodtal skal monitoreres efter behandling med Yescarta.

Hypogammaglobulinæmi

B-celle aplasi, som forårsager hypogammaglobulinæmi, kan forekomme hos patienter, som modtager behandling med Yescarta. Hypogammaglobulinæmi er meget almindeligt observeret hos patienter behandlet med Yescarta. Immunglobulinniveauer efter behandling med Yescarta bør monitoreres og

behandles ved at følge infektionsforholdsregler, anvende antibiotikum-profylakse og immunglobulinsubstitution.

Overfølsomhedsreaktioner

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

Sekundære maligniteter

Patienter i behandling med Yescarta kan udvikle sekundære maligniteter. Patienterne skal monitoreres hele livet for sekundære maligniteter. Hvis der opstår en sekundær malignitet, skal virksomheden kontaktes for at få instruktioner i hvilke patientprøver, der skal indsamles til testning.

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

CD19negativ sygdom

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

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

Langtidsopfølgning

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

Hjælpstoffer (natrium)

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Yescarta.

Levende vacciner

Sikkerheden af immunisering med levende virusvacciner under eller efter behandling med Yescarta er ikke blevet undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende virusvacciner ikke i mindst 6 uger inden start af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandling med Yescarta og før genetablering af immunfunktion efter behandling med Yescarta.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception

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

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

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

Graviditet

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

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

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

Amning

Det er ukendt, om Yescarta udskilles i human mælk eller overføres til det ammede spædbarn. Kvinder, som ammer, skal underrettes om den potentielle risiko for børn, som ammes.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Follikulært lymfom efter tre eller flere linjer systemisk terapi

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

Tabel 3: Bivirkninger identificeret med Yescarta*

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Meget almindelig	Uspecificere patogen infektion Viral infektion Bakteriel infektion
	Almindelig	Svampeinfektion
Blod og lymfesystem		
	Meget almindelig	Febril neutropeni [#] Neutropeni [#] Lymfopeni [#] Leukopeni [#] Anæmi [#] Trombocytopeni [#]
	Almindelig	Koagulopati
Immunsystemet		
	Meget almindelig	Cytokin release syndrom Nedsat immunglobulin ^b
	Almindelig	Hypersensitivitet
	Ikke almindelig	Hæmfagocytisk lymfocytose ^{**}
Metabolisme og ernæring		
	Meget almindelig	Hyponatriæmi [#] Hypofosfatæmi [#] Hyperurikæmi ^{###} Hyperglykæmi [#] Nedsat appetit ^c
	Almindelig	Hypokaliæmi [#] Hypokalcæmi [#] Hypoalbuminæmi [#] Dehydrering ^d Vægttab
Psykiske forstyrrelser		
	Meget almindelig	Delirium ^e Søvnløshed
	Almindelig	Angst Emotionel forstyrrelse ^f

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkninger
Nervesystemet		
	Meget almindelig	Encefalopati ^g Rysten ^h Hovedpine ⁱ Svimmelhed ^j
	Almindelig	Ataksi ^k Krampeanfald, herunder status epilepticus Hemiparese Ansigtsslammelse ^l Perifer neuropati ^m Myokloni
	Ikke almindelig	Quadriplegi Rygmarvsødem Myelitis Dyskalkuli
Hjerte		
	Meget almindelig	Takykardi ⁿ Arytmi ^o
	Almindelig	Hjertestop Hjertesvigt ^p
Vaskulære sygdomme		
	Meget almindelig	Hypotension ^q Hypertension
	Almindelig	Trombose ^r
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Meget almindelig	Hoste ^s
	Almindelig	Respirationsinsufficiens ^t Hypoxi ^u Pleuraekssudat Lungeødem Dyspnø ^v Rinitis ^w
Mave-tarm-kanalen		
	Meget almindelig	Opkastning Diarré ^x Forstoppelse Mavesmerter ^y Kvalme
	Almindelig	Dysfagi ^{****} Mundtørhed ^z
Lever og galdeveje		
	Meget almindelig	Forhøjet transaminase ^{aa}
	Almindelig	Hyperbilirubinæmi ^{bb}
Hud og subkutane væv		
	Meget almindelig	Udslæt ^{cc}
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Meget almindelig	Motorisk dysfunktion ^{dd} Muskel-, knogle- og ledsmerter ^{ee}
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse
Nyrer og urinveje		
	Almindelig	Nedsat nyrefunktion ^{ff}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Meget almindelig	Feber ^{gg} Ødem ^{hh} Træthed ⁱⁱ Kulderystelser
	Almindelig	Smerter
	Ikke almindelig	Funktionsforstyrrelser i flere organer
Øjne		
	Almindelig	Synshandicap ^{jj}

- * Lægemiddelbivirkninger blev identificeret fra en samlet analyse af 397 voksne patienter behandlet med Yescarta i ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7 samt fra erfaringer efter markedsføring.
 - ** Hæmofagocytisk lymfocytose er blevet rapporteret i forbindelse med CRS
 - *** Hyperurikæmi blev identificeret fra en samlet analyse af 227 voksne patienter behandlet med Yescarta i ZUMA-1 og ZUMA-5.
 - ****Dysfagi er blevet rapporteret i forbindelse med neurologisk toksicitet og encefalopati.
 - # Hyppighed er baseret på laboratorieparameter grad 3 eller højere.
- a. Koagulopati omfatter koagulopati, nedsat blodfibrinogen, forhøjet blodfibrinogen, dissemineret intravaskulær koagulation, hypofibrinogenæmi, øget international normalized ratio, nedsat protrombintid, forlænget protrombintid
 - b. Nedsat immunoglobulin omfatter nedsat blodimmunoglobulin G, hypogammaglobulinæmi
 - c. Nedsat appetit omfatter nedsat appetit, hypofagi
 - d. Dehydrering omfatter dehydrering, hypovolæmi
 - e. Delirium omfatter delirium, ophidselse, vrangforestilling, desorientering, hallucination, rastløshed
 - f. Emotionel forstyrrelse omfatter impulsiv adfærd, mani, humørændring, depression, panikanfald
 - g. Encefalopati omfatter encefalopati, agrafi, ændret bevidsthedstilstand, amnesi, afasi, afoni, apraksi, kognitiv svækkelse, sindsforvirring, nedsat bevidsthedsniveau, svækket opmærksomhed, dysartri, dysgrafi, dyskinesi, dyspraksi, hypersomni, immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom, letargi, leukoencefalopati, bevidstløshed, hukommelsessvigt, mental svækkelse, ændringer i mentaltilstand, metabolisk encefalopati, neurotoksicitet, langsom tale, somnolens, talefejl, stupor, toksisk encefalopati
 - h. Rysten omfatter rysten, hovedtitubation
 - i. Hovedpine omfatter hovedpine, hovedubehag, spændingshovedpine
 - j. Svimmelhed omfatter svimmelhed, postural vertigo, præsynkope, synkope, vertigo
 - k. Ataksi omfatter ataksi, balanceforstyrrelse, gangforstyrrelse
 - l. Ansigtsslammelse omfatter ansigtsslammelse, facialispares
 - m. Perifer neuropati omfatter perifer neuropati, allodyni, cervikal radikulopati, hyperæstesi, hypoæstesi, lumbar radikulopati, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, peroneal nervelemmelse
 - n. Takykardi omfatter takykardi, sinustakykardi, postural ortostatisk takykardi-syndrom, sinustakykardi
 - o. Arytmi omfatter arytmi, atrieflimren, atrieflagren, atrioventrikulært blok, bradykardi, højresidig grenblok, forlænget elektrokardiogram QT, ekstrasystoler, forøget hjerterytme, uregelmæssig hjerterytme, sinusbradykardi, supraventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, ventrikulær arytmi, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi
 - p. Hjertesvigt omfatter hjertesvigt, akut venstre ventrikelsvigt, nedsat ejejektionsfraktion, stress kardiomyopati
 - q. Hypotension omfatter hypotension, kapillært lækagesyndrom, diastolisk hypotension, hypoperfusion, ortostatisk hypotension
 - r. Trombose omfatter trombose, aksillær venetrombose, brakiokcefal venetrombose, dyb venetrombose, produktokklusion, emboli, vena jugularis trombose, perifer emboli, perifer iskæmi, lungeemboli, miltvenetrombose, trombose i device
 - s. Hoste omfatter hoste, produktiv hoste, øvre luftvej-hoste-syndrom
 - t. Respirationsinsufficiens omfatter respirationsinsufficiens, akut respirationsinsufficiens
 - u. Hypoxi omfatter hypoxi, nedsat iltmætning
 - v. Dyspnø omfatter dyspnø, belastningsdyspnø
 - w. Rinitis omfatter allergisk rinitis, rinoré
 - x. Diarré omfatter diarré, colitis, enteritis
 - y. Mavesmerter omfatter mavesmerter, mavegener, smerter i den nedre del af maven, smerter i den øvre del af maven, abdominalømhed, dyspepsi, epigastrisk smerte
 - z. Mundtørhed omfatter mundtørhed, tørre læber
 - aa. Forhøjet transaminase omfatter forhøjet transaminase, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet leverenzym, forhøjet bilirubin i blodet
 - bb. Hyperbilirubinæmi omfatter hyperbilirubinæmi, forhøjet blodbilirubin
 - cc. Udslæt omfatter udslæt, udslæt på applikationsstedet, dermatitis, allergisk dermatitis, bulløs dermatitis, erytem, pruritus, erytematøst udslæt, makula udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, urticaria
 - dd. Motorisk dysfunktion omfatter motorisk dysfunktion, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelstivhed, muskelspasmer, muskelspasticitet, muskeloverstrækning, muskelspænding, muskelsitren, muskelsvaghed
 - ee. Muskel-, knogle- og ledsmerter omfatter muskel-, knogle- og ledsmerter, arthralgi, arthritis, rygsmarter, knoglesmerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel-, knogle- og ledsmerter i brystet, myalgi, nakkesmerter, osteoarthritis, smerter i ekstremiteterne
 - ff. Nedsat nyrefunktion omfatter akut nyreskade, forhøjet blodkreatinin, nyresvigt
 - gg. Feber omfatter hypertermi, pyreksi
 - hh. Ødem omfatter ødem, ansigtødem, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, genitalt ødem, perifert ødem, periorbital hævelse, hævelse
 - ii. Træthed omfatter træthed, asteni, nedsat aktivitet, utilpashed
 - jj. Synshandicap omfatter nedsat syn, hemianopsi, sløret syn, nedsat synsstyrke

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokin release syndrom

I ZUMA-1 og ZUMA-7 forekom CRS hos 92 % af patienterne . Otte procent (8 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende og dødelig) CRS. Den mediane tid til symptomstart

var 3 dage (mellem 1 og 12 dage) og den mediane varighed var 7 dage (interval: 2 til 58 dage). Nioghalvfems procent (99 %) af patienterne kom sig over CRS. Ingen patienter behandlet med standardbehandling (SOCT) i ZUMA-7 rapporterede CRS.

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

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

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Neurologiske bivirkninger

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

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

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

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

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Febril neutropeni og infektioner

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

Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Langvarige cytopenier

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

eller højere neutropeni og trombocytopeni blev rapporteret hos 94 % og 26 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 51 % og 63 % behandlet med SOCT i ZUMA-7. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 15 % af patienterne behandlet med Yescarta. 36 (33 %) af 108 patienter i ZUMA-1 modtog kumulativt intravenøs immunglobulinterapi på tidspunktet for 54-måneders analysen, 28 (16 %) af 170 patienter modtog intravenøs immunglobulinterapi på tidspunktet for 23,2-måneders analysen og 33 (28 %) af 119 forsøgspersoner i ZUMA-5 modtog intravenøs immunglobulinterapi på tidspunktet for analysen af 24-måneders opfølgningen. Der blev rapporteret fald i immunglobulin hos 11 % af patienterne behandlet med Yescarta sammenlignet med 1 % af patienterne behandlet med SOCT i ZUMA-7. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Immunogenicitet

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

Særlig population

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

Erfaringer efter markedsføring

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring omfatter status epilepticus (0,3 %), rygmarvsødem og ICANS.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data vedrørende tegn på overdosering med Yescarta.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX70

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

I alt 108 patienter blev behandlet med Yescarta i et fase 1/2, ublindet, enarmet, multicenterstudie med patienter med r/r aggressiv B-celle NHL. Virkning var baseret på 101 patienter i fase 2, som

inkluderede patienter med histologisk bekræftet DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) eller DLBCL transformeret fra follikulært lymfom (n = 16) baseret på WHO-klassifikationen fra 2008. DLBCL i ZUMA-1 inkluderede-patienter med DLBCL NOS, andre DLBCL undertyper og HGBL baseret på WHO-klassifikationen fra 2016. Syvogfyrre patienter var evaluerbare for MYC, BCL-2 og BCL-6 status. Tredive havde dobbeltekspression af DLBCL (overekspression af både MYC og BCL-2 protein), 5 havde HGBL med re-arrangement af genet MYC, BCL-2 eller BCL-6 (dobbel og tredobbelt hit) og 2 havde HGBL som ikke var specificeret på anden vis. Seksogtres patienter var evaluerbare for *cell-of-origin* klassifikationer (germinalcenter B-celletype [GCB] eller aktiveret B-celletype [ABC]). Af disse patienter havde 49 patienter GCB-type, og 17 patienter havde ABC-type.

Egnede patienter var ≥ 18 år med refraktær sygdom defineret som progressiv sygdom (PD) eller stabil sygdom (SD) som bedste respons på sidstevalgsbehandling eller sygdomsprogression inden for 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation (ASCT). Patienter, som var refraktære over for kemoterapi, eller som recidiverede efter to eller flere systemiske behandlinger, var generelt uegnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Patienter skal have modtaget mindst en tidligere anti-CD20 antistof-behandling og et behandlingsregime, som indeholdt antracyclin. Patienter med lymfom i CNS, en anamnese med allogent stamcelletransplantation (SCT) eller tidligere anti-CD19 CAR eller anden genetisk modificeret T-celle-behandling blev ekskluderet. Patienter med en anamnese med sygdom i centralnervesystemet (som f.eks. krampeanfald eller cerebrovaskulær iskæmi), en kardiell *ejection fraction* på under 50 % eller iltmætning på under 92 % i almindelig luft, eller som har autoimmun sygdom, der kræver systemisk immunsuppression, var uegnede. Den mediane varighed af opfølgning var 63,1 måneder (stadig igangværende). En sammenfatning af patientdemografi gives i Tabel 4.

Tabel 4: Sammenfatning af demografi for ZUMA-1 fase 2 (12-måneders analyse)

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

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

Ud af de 111 patienter, som gennemgik leukaferese, modtog 101 Yescarta. Ni patienter blev ikke behandlet, primært på grund af progressiv sygdom eller alvorlige bivirkninger efter inkludering og

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

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

I den primære analyse, der var baseret på mITT-populationen (minimum opfølgning på 6 måneder), var ORR 72 %, og raten af fuldstændigt respons (CR) var 51 %, vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité. I 12-måneders opfølgingsanalysen (Tabel 5) var ORR 72 %, og CR var 51 %. Den mediane tid til respons var 1,0 måned (tidsinterval: 0,8 til 6,3 måneder). DOR var længere hos patienter, som opnåede CR sammenlignet med patienter, hvis bedste respons var et delvist respons (PR). Af de 52 patienter, som opnåede CR, havde 7 patienter SD og 9 havde PR ved deres første tumorvurdering og konverterede til CR så sent som efter 6,5 måneder. ORR-resultaterne i PMBCL og DLBCL transformeret fra follikulært lymfom var begge 88 %. CR-raten var henholdsvis 75 % og 56 %. Blandt de 111 patienter i ITT-populationen var ORR 66 % og CR var 47 %. Andre resultater var overensstemmende med resultaterne i mITT-populationen.

I 24-måneders opfølgingsanalysen, der var baseret på mITT-populationen (resultater fra en uafhængig bedømmelseskomité), var ORR og CR-raten på henholdsvis 74 % og 54 %. Mediantiden til respons var 1,0 måned (tidsinterval: 0,8 til 12,2 måneder). DOR var længere hos patienter, som opnåede CR, sammenlignet med patienter, hvis bedste respons var PR (Tabel 5). Af de 55 patienter, som opnåede CR, havde 7 patienter SD, og 10 havde PR ved deres første tumorvurdering og konverterede til CR så sent som 12 måneder efter infusion af Yescarta. Median varighed af respons og median OS er ikke nået (Tabel 5). I en 36-måneders analyse (median studieopfølgning på 39,1 måneder) var den mediane OS 25,8 måneder med 47 patienter (47 %*) stadig i live. I en 48-måneders analyse (median studieopfølgning på 51,1 måneder) var den mediane OS 25,8 måneder med 43 patienter (44 %*) stadig i live. I en 60-måneders analyse (median studieopfølgning på 63,1 måneder) var den mediane samlede overlevelse 25,8 måneder med 42 patienter (43 %*) stadig i live.

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

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

Tabel 5. Sammenfatning af resultaterne for effekt for ZUMA-1, fase 2

Kategori	Alle leukafereserede (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)		Alle behandlede (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)	
	12-måneders analyse	24-måneders analyse	12-måneders analyse	24-måneders analyse
ORR (%) [95% KI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Varighed af respons ^a , median (tidsinterval) i måneder	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Varighed af respons ^a , CR, median (tidsinterval) i måneder	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)

Kategori	Alle leukafeserede (ITT) Kohorte 1 + 2 (N = 111)		Alle behandlede (mITT) Kohorte 1 + 2 (N = 101)	
Samlet overlevelse, median (måneder) [95% KI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
OS efter 6 måneder (%) [95% KI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
OS efter 9 måneder (%) [95% KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)	69,3 (59,3; 77,3)
OS efter 12 måneder (%) [95% KI]	59,3 (49,6; 67,8)	59,5 (49,7; 67,9)	60,4 (50,2; 69,2)	60,4 (50,2; 69,2)
OS efter 24 måneder (%) [95% KI]	Ikke relevant	47,7 (38,2; 56,7)	Ikke relevant	50,5 (40,4; 59,7)

NE= Kan ikke estimeres (ikke nået)

a Varigheden af responset blev undersøgt på tidspunktet for SCT for patienter, som modtog SCT, mens de var i respons. Note: 12-måneders analysen havde en median opfølgning på 15,1 måned. 24-måneders analysen havde en median opfølgning på 27,1 måned. Samlet overlevelse henviser til tiden fra datoen for leukafese (ITT) eller infusion af Yescarta (mITT) til dødsfald af enhver årsag.

SCHOLAR-1

En retrospektiv, samlet analyse af resultater på patientniveau ved refraktær aggressiv NHL (N = 636) blev udført (Crump et al., 2017) for at bekræfte den forud specificerede kontrolresponstrate på 20 % og historisk kontekst for fortolkning af ZUMA-1 resultaterne. Analysen inkluderede patienter, som ikke havde udvist respons (SD eller PD) på deres sidste behandling, eller som havde recidiveret inden for 12 måneder efter ASCT. Respons og overlevelse efter behandling med tilgængelig standard behandling blev evalueret. ORR var 26 % [95 % KI (21, 31)], og CR-raten var 7 % [95 % KI (3, 15)], med en median OS på 6,3 måneder.

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

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

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

I den samlede studiepopulation var den mediane alder 59 år (interval: 21 til 81 år), 66 % var mænd og 83 % var hvide. Fireoghalvfjerds procent af patienterne havde primær refraktær LBCL og 26 % af patienterne recidiverede inden for 12 måneder efter førstelinjebehandlingen. Patienterne havde en andenlinje aldersjusteret IPI-score på 0-1 (55 %) eller 2-3 (45 %) og en ECOG-performancestatus på 0 (54 %) eller 1 (46 %). Den mediane studievarighed var 24,9 måneder.

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

178 af de 180 patienter, der var tilfældig udvalgt til at få Yescarta, gennemgik leukaferese, og 170 blev behandlet med Yescarta. 60 (33 %) af de behandlede patienter fik brobehandling med kortikosteroider. Der var ingen fremstillingsfejl. Otte patienter (4 %) blev ikke behandlet efter leukaferese, primært på grund af progredierende sygdom, alvorlige bivirkninger eller dødsfald. Den mediane tid fra leukaferese til produktfrigivelse var 13 dage (interval: 10 til 24 dage, og fra leukaferese til Yescarta-infusion var 26 dage (interval: 16 til 52 dage). Den mediane dosis var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle 170 patienter, der fik Yescarta, blev monitoreret på et hospital i mindst 7 dage. Af de 179 patienter, der var tilfældig udvalgt til at få SOCT, fik 36 % HDT-ASCT og 56 % af patienterne fik cellulær immunterapi efter intet respons på eller recidiv efter den tilfældige udvælgelse til SOCT.

Det primære endepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS) i henhold til den blindede, centrale gennemgang. Opsummeringen af effektresultater i den samlede population er angivet i tabel 6, og Kaplan-Meier-kurven for EFS er angivet i figur 1. Den 24-måneders EFS var 40,5 % (95 % KI: 33,2; 47,7) i Yescarta-armen og 16,3 % (95 % KI: 11,1; 22,2) i SOCT-gruppen. Den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) i Yescarta-armen var 14,7 måneder (95 % KI: 5,4; NE) sammenlignet med 3,7 måneder (95 % KI: 2,9; 5,3) i SOCT-armen (HR: 0,490 (95 % KI: 0,368; 0,652)). Overensstemmende effekt blev observeret på tværs af udvalgte delgrupper, herunder respons på førstelinjebehandling, andenlinje aldersjusteret IPI-score, ECOG-performancestatus, alder, dobbeltudtrykkende lymfomstatus og HGBL-sygdomsundertype. Ved en forudspecificeret midlertidig analyse på tidspunktet for den primære EFS-analyse var dataene for samlet overlevelse ikke klar. Blandt patienterne med HGBL ifølge centrallaboratorie udviste Yescarta en forbedring i EFS sammenlignet med SOCT (HR: 0,285 (95 % KI: 0,137; 0,594)). ORR var 81 % (95 % KI: 62,5 %; 92,5 %) og CR-raten var 68 % (95 % KI: 48,6 %; 83,3 %) hos patienter behandlet med Yescarta sammenlignet med henholdsvis 42 % (95 % KI: 23,4 %; 63,1 %) og 23 % (95 % KI: 9,0 %; 43,6 %) i SOCT-armen.

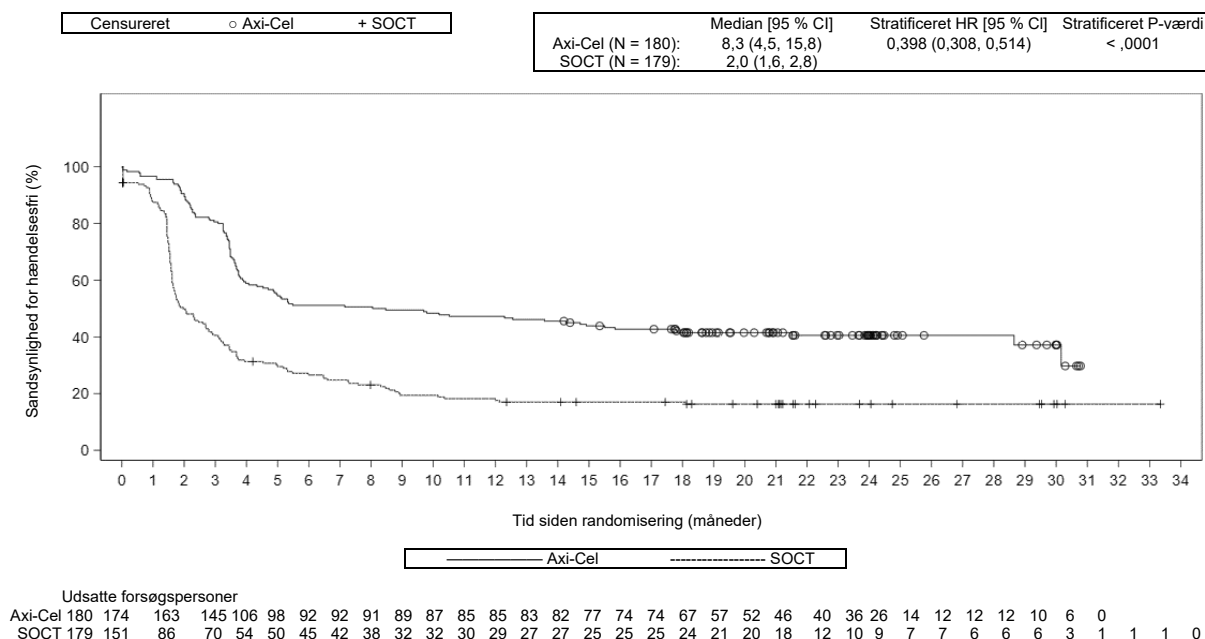
Tabel 6. Opsummering af effektresultater for ZUMA-7 (primær analyse)

	Yescarta N = 180	Standardbehandling N = 179
Hændelsesfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	108 (60)	144 (80)
Median, måneder [95 % KI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratificeret risikoforhold [95 % KI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratificeret Mantel-Cox p-værdi	<0,0001	
Objektiv responsrate (%) [95 % KI]	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Oddsforhold [95 % KI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratificeret CMH-test p-værdi	<0,0001	
Fuldstændig responsrate (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Partiel responsrate (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

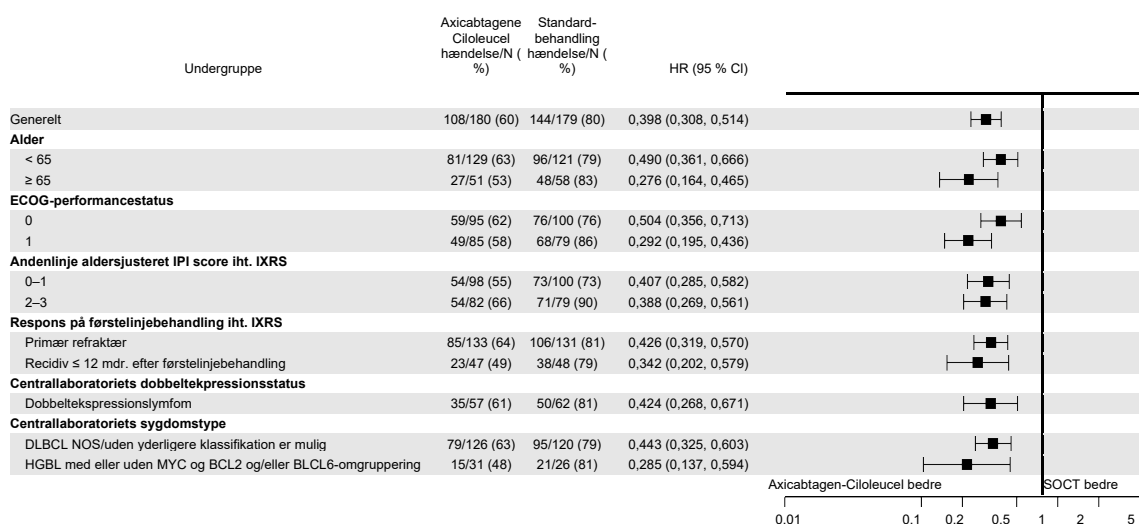
KI, konfidensinterval; NE, ikke estimerbar; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplan-Meier-metode.

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



Figur 2. Forest-kurve over hændelsesfri overlevelse i udvalgte delgrupper i ZUMA-7



KI, konfidensinterval; IxRS, interaktiv stemme/webresponsystem.

Sygdomstype efter centrallaboratorie blev bekræftet hos 303 af 359 patienter, de resterende patienter blev kategoriseret af centrallaboratorie som ikke bekræftet, manglende eller andet.

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

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

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

faktiske varighed af opfølgning var 25,9 måneder (interval: 0,3 til 44,3 måneder). En sammenfatning af patientdemografi gives i Tabel 7.

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

Tabel 7: Sammenfatning af patientdemografi for ZUMA-5 patienter med FL (24-måneders analyse)

Kategori	Alle leukafereserede (N = 122)	Alle leukafereserede med ≥ 3 behandlinger (N = 75*)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Mænd	60 %	63 %
<i>Race</i>		
Hvide	93 %	93 %
Asiatere	2 %	4 %
Sorte	2 %	1 %
<i>ECOG-status</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Høj tumorbyrde som defineret af GELF-kriterier	52 %	57 %
Median antal tidligere behandlinger (min, maks.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Patienter med refraktær sygdom over for ≥ 2 tidligere behandlinger	30 %	24 %
Patienter med sygdomsstadie III/IV	86 %	86 %
Patienter med tidligere autolog stamcelletransplantation	25 %	29 %
Tidligere PI3K-hæmmer	26 %	40 %
Tid til recidiv fra første anti-CD20 kombinationsbehandling med kemoterapi < 24 måneder	54 %	51 %

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

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

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

Der blev udført en 24-måneders opfølgningsanalyse, da mindst 80 patienter med FL havde en minimumsopfølgning på 24 måneder efter infusion.

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

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

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

Tabel 8. Sammenfatning af effektresultater for alle patienter med FL tilmeldt ZUMA-5 med 3 eller flere tidligere behandlinger (24-måneders analyse)

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

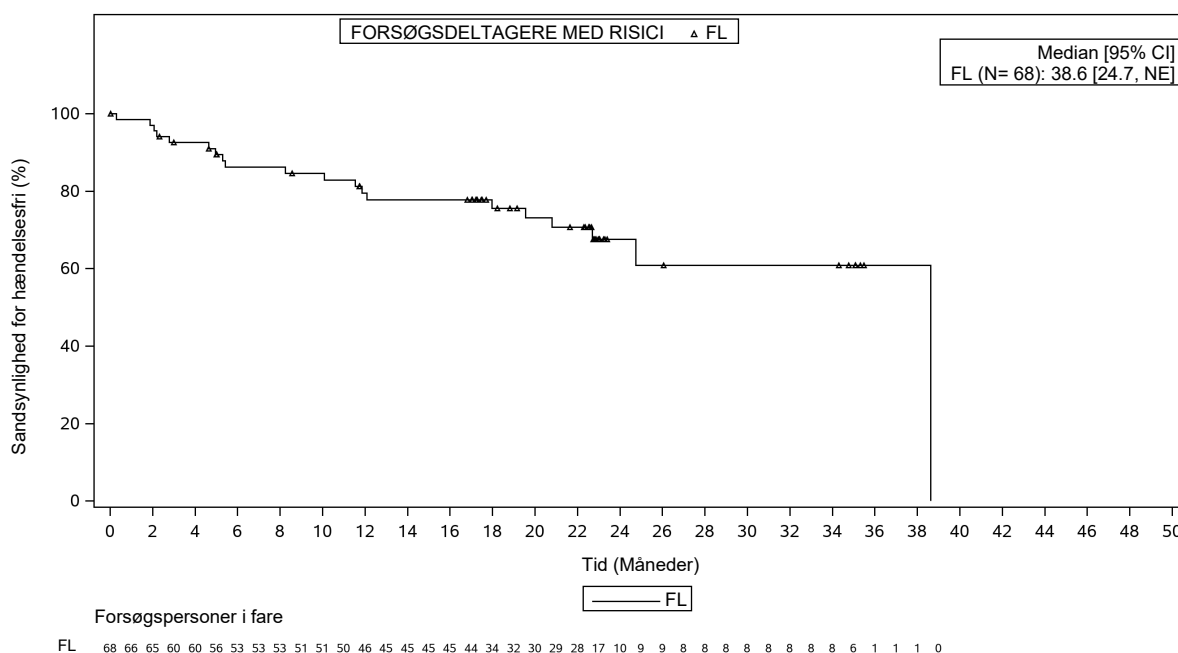
KI: konfidensinterval; NE: ikke estimerbar; ORR: objektivt respons; CR: fuldstændig respons; PR: delvis respons.

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

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

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

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



Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Cellulær kinetik

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

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

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

Blandt patienterne i ZUMA-1 var antallet af anti-CD19 CAR T-celler i blodet positivt forbundet med objektivt respons (CR eller PR). Det mediane anti-CD19 CAR T-celle peakniveau hos responderende patienter (N = 71) var 216 % højere sammenlignet med det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (N = 25) (43,6 celler/mikrol *versus* 20,2 celler/mikrol). Median AUC₀₋₂₈ hos patienter med respons (N = 71) var 253 % af det tilsvarende niveau hos ikke-responderende patienter (N = 25) (562,0 dage × celler/mikrol *versus* 222,0 dage × celler/mikrol).

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

Blandt patienterne med FL i ZUMA-5 var de mediane anti-CD19 CAR T-celle niveauer hos responderende patienter (N = 112) *versus* ikke-responderende patienter (N = 5) hhv. 38,0 celler/mikrol og 31,3 celler/mikrol. Median AUC_{Dag 0-28} hos patienter med respons var hhv. 454,8 celler/mikrol•dage og 247,14 celler/mikrol•dage.

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Ingen karcinogenicitets- eller genotoksicitetsundersøgelser er blevet udført med Yescarta.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Cryostor CS10 (indeholder DMSO)
Natriumchlorid
Humant albumin

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

1 år.

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Posen med Yescarta skal opbevares i dampformen af flydende kvælstof ($\leq -150\text{ °C}$) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at levedygtige levende autologe celler tilgængelige til patientadministration. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

En fryse-opbevaringspose er pakket individuelt i en forsendelseskassette.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Stråling kan føre til inaktivering af produktet.

Forholdsregler, der skal tages inden håndtering eller administrering af lægemidlet

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

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. De sundhedspersoner, der håndterer Yescarta, skal derfor tage passende forholdsregler (bruge handsker og øjenværn) for at undgå en mulig overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

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

Optøning

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

Administration

- Der må ikke anvendes et lymfocytdepleterende filter.
- Tocilizumab og nødudstyr skal være til rådighed inden infusion og under monitoreringsperioden. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.
- Der anbefales centralvenøs adgang til administration af Yescarta.

- Udelukkende til autolog anvendelse.
- Kontrollér igen, at patient-ID'et matcher patientidentifikationerne på posen med Yescarta.
- Skyl slangen med 0,9 % natriumchloridopløsning (0,154 mmol natrium pr. ml) inden infusion.
- Indgiv hele indholdet af posen med Yescarta inden for 30 minutter enten via almindeligt drop eller ved brug af en peristaltisk pumpe.
- Omryst forsigtigt posen under infusion med Yescarta for at undgå, at celler klumper sammen.
- Når hele posens indhold er infunderet, skylles slangen ved samme infusionshastighed med 0,9 % natriumchloridopløsning (0,154 mmol natrium pr. ml) for at sikre, at al Yescarta er indgivet.

Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader samt materialer, som potentielt har været i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1299/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

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

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

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

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Nøgleelementer:

Tocilizumabs tilgængelighed og kvalificering af klinik

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

- sikre umiddelbar adgang på stedet til en dosis tocilizumab pr. patient inden infusion med Yescarta. Behandlingscentret skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.
- sikre at sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet.

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

Uddannelsesprogram til sundhedspersoner

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

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

Uddannelsesprogram til patienter

For at informere og forklare patienterne om

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

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

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

Beskrivelse	Tidsfrist
-------------	-----------

<p>Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): Ansøgeren skal udføre og indsende et studie baseret på et register med henblik på at vurdere sikkerhedsprofilen, inklusiv den langsigtede sikkerhed hos patienter med B-lymfocyt maligniteter, der er behandlet med axicabtagen-ciloleucel efter markedsføring.</p>	<ul style="list-style-type: none">•Opdatering af rapporter: Årlige sikkerhedsrapporter og interimrapporter hvert 5. år•Endelig rapport med studieresultater: December 2038
---	---

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion.

En steril infusionspose.

Indhold: cirka 68 ml celledispersion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke udsættes for stråling.

Bland forsigtigt posens indhold under optøning.

Anvend IKKE et lymfocytdepleterende filter.

STOP. Bekræft patient-ID inden infusion.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof ≤ -150 °C.
Må ikke nedfryses igen.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1299/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

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

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

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

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

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

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

En steril infusionspose.
Indhold: cirka 68 ml celledispersion.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.
Bekræft patient-ID.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion axicabtagen-ciloleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

2. Det skal du vide, før du får Yescarta

Du må ikke modtage Yescarta:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du spørge lægen, før du får Yescarta.

Prøver og kontroller**Inden du får indgivet Yescarta, vil din læge:**

- Kontrollere dine lunger, dit hjerte og dit blodtryk.
- Se efter tegn på infektion. En eventuel infektion vil blive behandlet, inden du får indgivet Yescarta.
- Kontrollere om din kræft bliver værre.
- Se efter tegn på graft-versus-host-sygdom, der kan forekomme efter en transplantation.
- Kontrollere dit blod for urinsyre og for hvor mange kræftceller, der er i blodet. Det vil vise, om du har sandsynlighed for at udvikle en tilstand kaldet tumorlysesyndrom. Du vil muligvis få medicin for at hjælpe med at forebygge tilstanden.
- Kontrollere for hepatitis B-, hepatitis C- eller hiv-infektion.
- Kontrollere, om du blev vaccineret inden for de sidste 6 uger eller planlægger at blive vaccineret inden for de næste par måneder.

Efter du har fået indgivet Yescarta**Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever noget af følgende:**

- Kulderystelser, ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed, hovedpine, hoste, åndenød eller hurtig puls, som kan være symptomer på en tilstand, der kaldes cytokin release syndrom. Tag din temperatur to gange dagligt i 3-4 uger efter behandlingen med Yescarta. Hvis du har høj temperatur, skal du straks søge læge.
- Anfald, rysten, eller talebesvær eller sløret tale, bevidsthedstab eller nedsat bevidsthedsniveau, forvirring og desorientering, tab af balance eller koordinationsevne.
- Feber, som kan være symptom på infektion.
- Ekstrem træthed, svaghed og åndenød, som kan være symptomer på mangel på røde blodlegemer.
- Blødning eller lettere til at få blå mærker, som kan være symptomer på lave niveauer af celler i blodet kaldet blodplader.

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

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

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller sygeplejersken, før du får Yescarta. Din læge skal muligvis give dig særbehandling under din behandling med Yescarta.

I visse tilfælde vil det muligvis ikke være muligt at gennemføre den planlagte behandling med Yescarta. For eksempel:

- Hvis infusion af Yescarta forsinkes med mere end 2 uger efter du har fået den forberedende kemoterapi, skal du muligvis have yderligere forberedende kemoterapi.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Yescarta

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

Inden du får Yescarta, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, som svækker dit immunsystem, såsom kortikosteroider, da denne medicin kan påvirke effekten af Yescarta.

Du må især ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

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

Fortæl det til din læge, hvis du skal vaccineres.

Graviditet og amning

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

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

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

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

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

3. Sådan gives Yescarta

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

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

Medicin der gives inden behandling med Yescarta

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

- Paracetamol.
- Et antihistaminpræparat, såsom diphenhydramin.

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

Din læge eller sygeplejerske vil nøje kontrollere, at det er din medicin.

Sådan får du Yescarta

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

- Yescarta gives i en enkelt dosis.
- Din læge eller sygeplejerske vil give dig en enkelt infusion af Yescarta gennem et kateter indført i din vene (intravenøs infusion) over cirka 30 minutter.

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

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

Efter du har fået Yescarta

- Planlæg at blive nær hospitalet, hvor du blev behandlet, i mindst 4 uger efter at du har fået Yescarta. Din læge vil anbefale, at du vender tilbage til hospitalet dagligt i mindst 10 dage og vil overveje, om du skal indlægges på hospitalet og blive der i de første 10 dage efter infusionen. Det er for at din læge kan kontrollere, om din behandling virker og hjælpe dig, hvis du har bivirkninger.

Hvis du ikke kommer til et aftalt besøg, skal du ringe til lægen eller den kvalificerede klinik hurtigst muligt for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Yescarta kan forårsage bivirkninger for dit immunsystem, som kan være alvorlige eller livstruende, og som kan være dødelige.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Yescarta.

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

- Feber, kulderystelser, nedsat blodtryk, der kan forårsage symptomer, såsom svimmelhed, fortumlethed, væske i lungerne, hvilket kan være alvorligt og muligvis dødeligt (alle er symptomer på en tilstand kaldet cytokin release syndrom).
- Unormalt lavt antal hvide blodlegemer, som kan øge risikoen for infektion.
- Tab af bevidsthed eller reduceret bevidsthedsniveau, forvirring eller hukommelsestab på grund af forstyrrelser i hjernefunktionen, ufrivillig rysten (tremor), pludselig forvirring med ophidselse, desorientering, hallucination eller irritabilitet (delirium).
- Reduktion i antallet af røde blodlegemer (celler, som transporterer ilt): Symptomer kan omfatte ekstrem træthed med mangel på energi.
- Ekstrem træthed.
- Lavt antal celler, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni): Symptomer kan omfatte overdreven eller langvarig blødning eller blå mærker.
- Muskel- og ledsmerter, rygsmerter.
- Feber eller kulderystelser, som kan være tegn på en infektion.
- Hovedpine.
- Forhøjede niveauer af urinsyre eller sukker (glucose), hvilket påvises i blodprøver.
- Reducerede niveauer af natrium eller fosfat, hvilket påvises i blodprøver.
- Kvalme, forstoppelse diarré, mavesmerter, opkastning.
- Nedsat appetit.
- Lavt blodtryk, svimmelhed.
- Åndenød, hoste.
- Hurtig hjerterytme.
- Uregelmæssig hjerterytme (arytmi).
- Lave niveauer immunglobuliner, hvilket påvises i blodprøver, og kan medføre infektioner.
- Væskeophobning i væv (ødem), som kan føre til vægtstigning og åndedrætsbesvær, nedsat urinmængde.
- Mangel på energi eller styrke, muskelsvaghed, bevægelsesbesvær, muskelkrampe.
- Hududslæt eller hudproblemer.
- Søvnbesvær.
- Forhøjet blodtryk.
- Øgede niveauer af leverenzymmer, hvilket påvises i blodprøver.

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

- Mundtørhed, dehydrering, besvær med at synke.
- Smerter i hænder eller fødder.
- Forhøjede niveauer af bilirubin, hvilket påvises i blodprøver.
- Reducerede niveauer af albumin, kalium eller calcium, hvilket påvises i blodprøver.
- Lavt iltniveau i blodet.
- Nysesvigt, hvilket betyder, at kroppen holder på væske, hvilket kan være alvorligt eller livstruende.
- Hævelse af lemmerne, væske i lungerne (pleuraeffusion).
- Ændring i blodets evne til at størkne (koagulopati): Symptomer kan omfatte overdreven eller langvarig blødning eller blå mærker.
- Ændring af synet, der gør det svært at se ting (synshandicap).
- Smerter.
- Pludseligt, uventet hjertestop; dette er alvorligt og livstruende.
- Hjertesvigt.
- Blodpropper: Symptomerne kan omfatte smerter i brystet eller den øverste del af ryggen, åndedrætsbesvær, hoste blod op eller kramper med smerter, hævelse i enkelt ben, varm og mørk hud omkring det smertende område.
- Muskelspasmer (krampeanfald, herunder krampeanfald, der kan være langvarige og livstruende).
- Manglende evne til at bevæge den ene side af kroppen.
- Overfølsomhed: Symptomer såsom udslæt, nældefeber, kløe, hævelse og anafylakse.
- Humørsvingninger.
- Betændt næseslimhinde.

- Svaghed eller manglende evne til at bevæge den ene side af kroppen, hvilket gør det svært at udføre hverdagsaktiviteter, såsom at spise eller klæde sig på.
- Tab af kontrol over kropsbevægelser.
- Tab af muskelbevægelser i ansigtet.
- Angst.
- Manglende evne til at trække vejret selv (respirationsinsufficiens).
- Vægttab.

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

- Besvær med at forstå tal.
- Nedbrydelse af muskelvæv, der fører til at muskelfiber kommer ind i blodet.
- Nedsat funktion af mindst 2 organer (f.eks. lever, lunger og nyrer), der kræver lægebehandling og/eller indgreb for at gendanne normal organfunktion.
- Hævelse i rygmarven, hvilket kan forårsage delvis eller total lammelse af lemmer og overkrop.
- Lammelse af alle fire lemmer.
- Tilstand med svær systemisk inflammation.

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er til læger.

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

Skal opbevares nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof ved ≤ -150 °C indtil det optøs til brug. Må ikke nedfryses igen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yescarta indeholder

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

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersoner:

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

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

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

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Yescarta, skal tage hensigtsmæssige forholdsregler (bruge handsker og øjenværn) for at undgå mulig overførsel af smitsomme sygdomme.

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

Klargøring inden administration

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

Optøning

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

Anvend IKKE et lymfocytdepleterende filter.

Administration

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

- Steril natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium pr. ml) til injektion skal anvendes til at prime slangen før infusionen samt til at skylle den bagefter. Når det fulde volumen af Yescarta er blevet infunderet, skal infusionsposen skylles med 10 til 30 ml natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion ved at tilbage-prime for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes ind i patienten.

Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader samt materialer, som potentielt har været i kontakt med Yescarta, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Foranstaltninger, der skal tages til bortskaffelse af lægemidlet

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